

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Anomalías cromosómicas en hombres y mujeres estériles e
infértiles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Elisa Rodríguez de la Torre

DIRECTOR:

José Botella Llusía

Madrid, 2015

TP
1984
209

Elisa Rodríguez de la Torre



* 5 3 0 9 8 6 7 4 5 5 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-53-27129-5

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN HOMBRES Y MUJERES ESTERILES E INFERTILES

Departamento de Medicina Preventiva
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid
1984



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

209/84

© Elisa Rodríguez de la Torre
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-20411-1984

MARIA ELISA RODRIGUEZ DE LA TORRE

"ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN HOMBRES Y MUJERES ESTERILES E INFERTILES"

PROF.DR. JOSE BOTELLA LLUSIA

CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

AÑO 1981



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

DON JOSE BOTELLA LLUSIA, CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICO: Que la presente tesis doctoral, titulada
"ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN HOMBRÉS Y MUJERES ESTERILES E IN-
FERTILES", ha sido realizada por D^a. MARIA ELISA RODRIGUEZ
DE LA TORRE, bajo mi dirección y supervisión constante y la
considero apta para presentarla como tal tesis doctoral.

Y para que así conste, firmo el presente en Madrid
a trece de mayo de mil novecientos ochenta y uno.



INDICE

I. Introducción :	
A. Antecedentes históricos.	2
B. Planteamiento e importancia del trabajo.	14
II. Material y Métodos :	
Función ovárica	21
Función tubérica.	24
Metabolismo hidrocarbonado : curva de glucemia.	24
Realización del cariotipo	24
Factor masculino : Índice de Botella-Casares.	26
Material del estudio : Tablas	28
III. Resultados :	
Resultados generales : Tablas de los casos con parámetros alterados.	40
Estado de la función ovárica : alteraciones	52
Estado de la función tubérica : alteraciones.	55
Estado de la curva de glucemia : alteraciones	55
Estudio cromosómico : cariotipo, alteraciones	55
Medida del índice Botella-Casares : alteraciones.	56
IV. Iconografía :	
Cariotipos alterados.	61

V. Comentarios y discusión sobre las alteraciones cromosómicas :	
Alteraciones cromosómicas en cultivos de abortos.	74
Alteraciones cromosómicas en la población : generalidades . . .	85
Relación entre esterilidad, abortos y alteraciones del carioti- po en parejas.	87
Relación entre infertilidad y alteraciones del cariotipo en va- rones.	95
Consejo genético.	107
VI. Conclusiones	115
VII. Bibliografía	122

- III -

A mi familia

A Manuel

Este trabajo que presentamos como tesis doctoral, ha sido realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y quiero manifestar - mi agradecimiento sincero al Profesor José Botella Llusá por su confianza, estímulo y dirección en la elaboración de esta memoria.

Quiero expresar mi respetuoso reconocimiento al Profesor - Domínguez Carmona, que ha aceptado ser ponente en la Facultad de Farmacia, de esta tesis doctoral y además por la valiosa ayuda que han supuesto su asesoramiento y observaciones.

También a los Doctores José Antonio Vidart, M^{re} Jesús Laure y Justo Ruiz, que me brindaron en todo momento su colaboración y ayuda desinteresada; así como la de los demás compañeros del Laboratorio de Citogenética y de la consulta de Fertilidad, con cuyo material ha sido - posible la realización de este trabajo.

4

- I. INTRODUCCION-

A. ANTECEDENTES HISTORICOS

Las ideas sobre la herencia pueden identificarse incluso - desde hace 6.000 años por los tallados en piedra en Caldea, que muestran los árboles genealógicos en relación con la herencia de algunas características de las crines de los caballos. En relación con la herencia en el humano en el Talmud, hace unos 1.500 años se menciona la heredabilidad de la hemofilia, sin embargo, a pesar de estos datos históricos de gran interés, el tipo de conceptos y explicaciones sobre la herencia en gran parte fueron teóricos hasta épocas recientes. De hecho, algunos pueblos primitivos consideraban que el niño no guardaba relación alguna con el embarazo y la procreación.

Aristóteles, 300 años antes de Cristo, sugirió que el semen del varón se originaba de la sangre y tenía la capacidad de infundir vida al embrión que era formado en el útero por coagulación de la sangre menstrual, idea que fue aceptada durante casi 2.000 años hasta el siglo - XVII en que Willian Harvey, famoso por sus estudios sobre circulación sanguínea demostró que la cierva sacrificada en diversos momentos después -- del apareamiento no tenía signo alguno de coagulación de la sangre menstrual, sino un pequeño embrión que poco a poco aumentaba de tamaño y complejidad durante todo el periodo de la gestación.

La responsabilidad masculina en la esterilidad era admitida en la antigüedad pero más como una consecuencia de la impotencia que -- como una enfermedad en sí. De cualquier forma, ¿cómo podía haberse referido la infecundidad a una patología masculina cuando se ignoraban los mecanismos de la fecundación? Hasta el siglo XVII, la teoría preponderante era la de la preformación, teoría metafísica según la cual los ovarios -- contendrían desde el nacimiento los gérmenes completos de los futuros hombres y mujeres. De todas formas, se suponía necesaria la reunión de un --

fluido masculino y otro femenino, sin llevar muy lejos las conclusiones - de esta hipótesis (1).

El descubrimiento de los espermatozoides data de 1679. Anton Van Leeuwenhoek, ayudante de contable de un fabricante de Amsterdam, al examinar con la lupa una gota de esperma de cordero, vio centenares de pequeñas serpientes microscópicas de cabeza hinchada. Dió parte de su descubrimiento a De Graaf, que había descrito en el conejo los folículos que llevan su nombre, y fue Johan Hann, quien algunos meses después observó - los primeros espermatozoides humanos en el esperma de un enfermo afecto - de gonorrea. Desde entonces se admite el papel del espermatozoide en la - fecundación.

Fue Von Gleichen-Rsworn (1717-1783) el primero en establecer una relación entre la esterilidad de la pareja y la falta de espermatozoides. Asimismo, fue el primero en establecer una relación entre malformaciones fetales y anomalías del esperma.

Regnier de Graaf, científico holandés, fue el primero en - reconocer que la unión del óvulo y el espermatozoide es la base de la concepción. En la segunda mitad del siglo XVII, descubrió pequeñas protuberancias en los ovarios de las hembras de mamíferos. Estas protuberancias que ahora se conocen como folículos de Graaf, contienen el óvulo no fecundado. Por primera vez se expuso la idea de que el espermatozoide no era el único agente hereditario, lo cual explicó porqué la mujer y también el varon transmitían sus características a su prole. Sin embargo, transcurrió bastante tiempo para que se aceptara en forma general este concepto.

Pierre Louis de Maupertuis, en la primera mitad del siglo XVIII, estudió algunos rasgos hereditarios en el hombre, como los dedos - supernumerarios (polidactilia) y la falta de pigmentación en el cabello y

la piel (albinismo), y por medio de estudios de árboles genealógicos (Pedigree) demostró que estas dos alteraciones se heredaban en forma distinta. Creía firmemente que ambos progenitores contribuían por igual a la constitución somática de su prole, y aportó pruebas experimentales de esta idea, de sus experimentos de crianza en animales. Su concepción de las bases estructurales de la herencia fué innovadora y en muchas formas se asemejó a las ideas que Mendel formuló unos 100 años después. Maupertuis propuso - que había partículas hereditarias y cada una de ellas estaba destinada a formar una zona particular del cuerpo, y que cada zona corporel estaba -- formada por la unión de dos partículas : una de origen paterno y otra de origen materno. Una partícula podría predominar sobre la otra, de tal forma, que el hijo se pareciera más a un progenitor que al otro (2).

Los criterios actuales en genética realmente parten de las investigaciones del monge moravo Gregorio Mendel, en la segunda mitad del siglo XIX, y de sus famosas leyes.

Hasta poder afirmar, que todas las características que un hijo heredaba de sus padres eran transmitidas por unos órganos intracelulares en relación con la herencia, llamados "cromosomas", hubo de trascurrir algún tiempo durante el cual surgió una nueva ciencia : la Citogenética - (3), gracias a la cual, hemos podido conocer y determinar el número co-rrecto de cromosomas, así como su estructura y morfología. Fue en 1858, - cuando Virchow describió la división celular, de este modo, hace más de - una centuria, se descubrió el principio de la continuidad genética por división de las células y se formó el punto de partida para todos los futu-ros conceptos de Herencia y desarrollo.

Arnold en 1879, fue probablemente el primero en describir células humanas en división.

Fleming en 1882, demostró la división celular en el epitelio corneal del hombre.

Sin embargo, el primer intento real para determinar el número de cromosomas del hombre fue hecho por Hansemann en 1891, el cual encontró tres células de tejidos normales humanos con 18, 24 y más de 40 cromosomas.

Desde entonces hasta la aparición del clásico documento de Von Winiwarter (1912), se refirieron numerosos diploides clasificados desde 16 hasta 36, siendo el consenso a favor de 24 como el número diploide humano de cromosomas.

Von Winiwarter en 1912, contó 47 cromosomas en una metafase espermatogonial y 23 pares de cromosomas junto con un cromosoma desparejado, en espermatocitos primarios. De las bases de estas observaciones concluyó que el número de cromosomas humanos era de 48 en hembras y 47 en varones y que el mecanismo determinante del sexo consistía en dos cromosomas X en hembras y sólo un X y uno Y en varones.

Wieman también en 1912 realizó los primeros estudios de cromosomas del hombre usando tejido seccionado fetal y concluyó que el número de cromosomas era probablemente de 34.

En 1917, el mismo autor relató la presencia de un cromosoma Y en varones y Evans (1918), fué el primero en dar la cifra de 48 cromosomas como número de cromosomas en espermatogonia.

La controversia acerca de la presencia o ausencia de un cromosoma Y en varones pudo ser establecida finalmente por el trabajo de Painter (1921, 1923), quien observó un pequeño cromosoma Y en varios varones.

El refirió que en mitosis espermatogoniales se observaban desde 45 a 48 - cromosomas aparentes, aunque en las placas ecuatoriales más diáfanas hasta ahora estudiadas sólo han sido encontrados 46 cromosomas. El sugirió - que el número diploide estaba entre 46 o 48. Dos años más tarde (1923), él concluyó que el número correcto diploide humano era 48 en ambos sexos. (Chu en 1960, ha señalado que esta conclusión fue basada en biopsias testiculares, tomadas de tres deficientes mentales y que es posible pensar - que estos individuos puedan haber sido aneuploides). El mismo Painter, ha notado la presencia de células espermatogoniales gigantes o tetraploides y sugiere la posibilidad de que un XXY hermafrodita pueda originarse del mismo modo que una triploide XXY en la *Drosophila* (Bridges 1922).

En 1923, Oguma y Kihara refieren un número diploide de 47 y consideran que el hombre tiene una constitución cromosómica sexual XO--XX, estando así de acuerdo con Von Winiwarter.

Sin embargo, Painter en 1924, usando material humano fresco, confirmó la presencia de ambos cromosomas : un X y un Y en varones. - Con la excepción de Von Winiwarter y de la escuela japonesa, la mayoría - de los citólogos sostuvieron las conclusiones de Painter. Sin embargo, -- Von Winiwarter y sus asociados Oguma y Kihara (1923) se adhirieron a la - opinión de que no había cromosoma Y en varones.

La presencia de un cromosoma Y fue finalmente establecida por el informe de Koller en 1937, del comportamiento de los cromosomas -- sexuales durante la meiosis del espermatocito. Se pensó también que este trabajo junto con algunos estudios posteriores probaba finalmente, que el número de cromosomas diploides humanos era de 48.

Tjio y Levan en 1956 a partir de un cultivo in vitro de fibroblastos de pulmones de abortos humanos refirieron que el número de cro

mosomas era de 46, refrendando esta cifra en el mismo documento Hansen Melander y Kulander a partir de preparaciones de hígado también derivadas - de abortos. Ijio y Levan fueron los primeros en usar técnicas modernas de cultivos de tejidos para el estudio de cromosomas humanos y la alta calidad de sus preparaciones hacía muy improbable un error de cálculo.

C.E. Ford y Hamerton en 1956, usando una técnica improvisada de aplastamiento, examinaron los cromosomas en espermatogonias y espermatocitos obtenidos de biopsias testiculares procedentes de tres varones. Se obtuvieron sumas de 46 cromosomas en metafases espermatogoniales y fueron encontrados 23 bivalentes en la gran mayoría de los espermatocitos primarios en la metafase I. Uno de estos bivalentes fue claramente desigual y comprendió el cromosoma X y el Y, los cuales fueron vistos con ocasión de estar desemparejados.

Estos resultados, los cuales confirmaron aquellos de Ijio y Levan, replantean la cuestión del número correcto diploide del hombre. El desarrollo de técnicas de cultivos de células llevó a la rápida confirmación de que el número de cromosomas diploide humano era de 46, como el mismo Painter sugirió primero en 1921 y no 48 como él finalmente concluyó en 1923.

Desde 1956, sólo dos autores han referido poblaciones humanas con un número diploide de cromosomas difiriendo en 46.

Kodani (1956, 1958) ha sugerido variaciones en el número - de cromosomas humanos con un número básico de 46 y la presencia de variados números de cromosomas supernumerarios en ciertas poblaciones japonesas, mientras Chen en 1959 refirió sumas de 48 cromosomas en un pequeño - número de varones chinos. Ninguna observación se ha confirmado y ambas parece que puedan ser despreciadas.

Makino y sus colaboradores (1962, 1963) han examinado los cromosomas de 218 fetos japoneses y encontrado solamente un número modal diploide sin evidencia de polimorfismo.

Desde 1956, numerosos estudios, en una variedad de grupos raciales, han fracasado igualmente en encontrar alguna evidencia sobre diferencias de esta clase. Así, aproximadamente 90 años después de la primera observación de los cromosomas humanos, es cuando ha sido establecido -- firmemente el número correcto diploide del hombre.

En 1960, la Convención de Denver (4) clasifica los cromosomas por pares y por tamaño, estando constituido cada par por un cromosoma de origen paterno y otro de origen materno; agrupando aquellos que poseen el mismo aspecto según la situación de los centrómeros y estableciendo el mapa cromosómico de la siguiente forma : 22 pares de autosomas repartidos en 7 grupos del A al G; el grupo A incluye los cromosomas del 1-3, el B los 4-5, el C los 6-12, el D los 13-15, el E los 16-18, el F los 19-20 y el G los cromosomas 21-22 (5); el gonosoma X, perteneciente al grupo C y el gonosoma Y, al grupo G.

En 1966 con motivo de la conferencia de Chicago (6), se -- convino añadir al sistema original una serie de símbolos que designarían determinadas características normales o raras de los cromosomas y que referiremos más adelante.

Un grupo de investigadores interesados en citogenética humana, se reunió en septiembre de 1971 con ocasión del IV Congreso Internacional de Genética Humana, en París (7), para acordar un sistema de identificación de los cromosomas humanos. Con el nombramiento de un Comité -- Permanente, el cual se reunió en Edimburgo en enero de 1972, se propuso un sistema standard de designación, no solo para cromosomas individuales sino también para regiones de los cromosomas y bandas.

Desde que se ha demostrado que las anomalías cromosómicas representaban una de las causas importantes de las malformaciones descubiertas en el nacimiento, pareció lógico pensar que estas anomalías podían ser igualmente responsables de otras anomalías del desarrollo como mortinatos malformados, abortos espontáneos, esterilidad o de una manera mas general, de lo que se puede englobar bajo la expresión de "fracasos de la reproducción".

Ya en 1943, Arthur Herting (8) realizó el estudio anatómico de 1000 abortos y encontró 617 anomalías del desarrollo.

Después de la primera observación de una triploidia en un aborto espontáneo, en 1961, diferentes estudios han mostrado el papel importante de las anomalías cromosómicas (9).

Para apreciar bien la frecuencia de estos accidentes hubo que reunir un gran número de observaciones. De 1963 a 1972, A. Boue y J. Boue realizaron el análisis cromosómico de 1500 abortos precoces, paralelamente, E. Philippe en Strasbourg (10), realizó el estudio anatómo-patológico de cada espécimen.

Se ha estimado, que alrededor del 15 % de los embarazos reconocidos terminan en aborto. La mayoría de estos abortos son precoces, representando el 90 % de los abortos clínicos y siendo detectada una anomalía cromosómica en el 66 % de los precoces y en el 23 % de los de hasta 8-12 semanas, según se dedujo de los trabajos de E. Philippe.

Alrededor de una concepción sobre dos, da un cigoto portador de una anomalía cromosómica. Esta evaluación del número de accidentes cromosómicos ha sido confirmada gracias a los trabajos de Gropp y Ford -- (11), Pearson y Pawlowitzki (12), French y Bierman (13).

El hecho de la gran frecuencia de las anomalías cromosómicas responsables de huevos que no se implantan conduce a reconsiderar el problema de las esterilidades. Ya las nuevas técnicas de análisis cromosómicos hechas en parejas, sean estériles, sean con abortos muy precoces de repetición, han permitido precisar mejor las lesiones de la estructura cromosómica. Entre estas lesiones, la traslocación por fusión céntrica Dq Dq ha sido encontrada frecuentemente, y recientemente Boue y cols. (14), han encontrado inversiones pericéntricas del cromosoma 9. Las consecuencias de estas anomalías pueden situarse a diferentes niveles; primero en el hombre, una consecuencia cuantitativa sobre la gametogénesis arrastrando una oligostenospermia; después una acción sobre la cualidad de los gametos traduciendo por una proporción elevada de gametos desequilibrados; por fin un efecto intercromosómico sospechado por Lajeune desde 1963 (15) una frecuencia aumentada de anomalías numéricas asociadas. Según las anomalías y según el portador de la anomalía genética se podría tener, bien una esterilidad real, o abortos muy precoces simulando una esterilidad, o abortos más tardíos conllevando abortos de repetición.

Aunque la azoospermia se conoce como factor de esterilidad desde 1850, recientemente han sido admitidas las esterilidades debidas a oligo o astenospermia. Después de algunas décadas de constantes progresos, nuestros conocimientos han evolucionado bastante.

Según algunos autores, la oligospermia de aquellos sujetos cuyos cromosomas mitóticos son aparentemente normales, podría explicarse por anomalías en la meiosis (1).

La detección de la espermatogénesis en hombres azoospermicos podrá deberse a determinadas anomalías en la meiosis. En algunos hombres parece faltar la formación de cross-over entre los pares cromosómicos, durante la profase de la primera división. Los cromosomas no son capaces de

separarse y gran parte de células se desintegran.

Hulten (16) y Pearson (17), han observado en el momento -- de la profase, una notable disminución del número de quiasmas entre cromosomas homólogos. Las fases siguientes de la espermatogénesis faltan totalmente, a excepción de algunas espermátides. Podría tratarse de una insuficiencia enzimática.

Mac Ilree (18, 19) encontró entre 50 esterilidades masculinas, dos hombres en los cuales existen estructuras multivalentes de la metafase I, lo cual deja suponer la existencia de una traslocación recíproca no evidenciable.

Eberle (20) comprobó en sujetos oligospermicos la elevada presencia de cromosomas en estado univalente.

De Grouchy y Lumbroso (21) dan cuenta de un caso de azoospermia excretora con un 41 % de espermátocitos primarios de 2N tetradas.

Luciani (22) no observó ninguna anomalía notable de la meiosis en sujetos estériles: los porcentajes de células aneuploideas y de cromosomas X e Y puestos frente a frente, las frecuencias de quiasmas y la repartición del número de divalentes, eran idénticos a la de una población testigo.

Templado y cols. (23) han descrito anomalías cromosómicas limitadas también a la línea germinal y que son probablemente responsables de un elevado porcentaje de casos de esterilidad e infertilidad en el varón. Las han dividido en dos grandes grupos: anomalías ocasionales que afectan tan solo a un número reducido de figuras meióticas y anomalías permanentes que se observan en la totalidad de un elevado número de células.

las.

Como hemos visto, la patología cromosómica constituye un capítulo de extraordinaria importancia en la etiología de la esterilidad e infertilidad masculina, ya que además del importante grupo de anomalías cromosómicas limitadas a la línea germinal, que no pueden por tanto ser detectadas mediante el estudio cromosómico de las células somáticas, existen alteraciones estructurales del tipo de las inversiones o de las traslocaciones equilibradas, que mediante su apareamiento y segregación anormal en la meiosis producen gametos desequilibrados que pueden ser causa de infertilidad, y a las que nos referiremos más adelante.

Tampoco podemos olvidar los bien conocidos cuadros, como el S. de Klinefelter con cariotipos XXY y sus variantes, o los varones XX, en los que la anomalía cromosómica interfiere con la normal producción de células germinales provocando esterilidad.

Recientes estudios (Conferencia de Ginebra 1966) (24), afirman que entre el 20 y el 30 % de los abortos poseen una anomalía cromosómica y suponen que la frecuencia de anomalías cromosómicas en el cigoto es mucho más alta. También afirman que en los abortos espontáneos la edad de la madre (31,1 ± 1,88) en promedio es netamente mayor en el grupo con trisomías autosómicas que en los abortos espontáneos con cromosomas normales.

Se ha comprobado también en animales de experimentación — que los factores causantes del envejecimiento ovular son agentes etiológicos de anomalías cromosómicas (25) y ellos se relacionan de forma directa en el hombre por los estudios citogenéticos de productos abortivos llevados a cabo por Carr en 1971 (26), y Boue en 1970 (27). Han realizado también estudios sobre este tema, autores como Szulman, Mikano (28), Perga--

ment, Kajii, etc.

Carr en 1971, informó de su experiencia revelando que aproximadamente el 33 % de los productos de la concepción tienen una anomalía cromosómica y ocurren en aproximadamente 40 % de los abortos en el primer trimestre.

Stevenson y Davidson en 1970 (29), afirman que entre 1/5 y 1/4 de los abortos espontáneos examinados citológicamente han sido encontradas anomalías cromosómicas.

Winchester (30), estima que el 2 % de todas las concepciones contienen algún tipo de alteración cromosómica, pero que afortunadamente la gran mayoría de estas tienen un efecto letal y provocan un aborto prematuro.

Siggere (31) sospecha la presencia de una alteración cromosómica (portadora de traslocación equilibrada) ante la existencia de tres o más abortos en una mujer en la que se ha investigado la posible presencia de otras causas de aborto recidivante.

Con esto hemos querido presentar algunos de los eslabones históricos acerca de los conocimientos sobre la genética (nacimiento del cromosoma) y sus alteraciones en relación con el fracaso en la reproducción.

Elaborado por

B. PLANTEAMIENTO E IMPORTANCIA DEL TRABAJO

Se ha estimado que una concepción de cada dos, conduce a -- un cigoto con anomalía, la mayor parte siendo eliminados antes de la im-- plantación, un gran número conduciendo a abortos espontáneos y otros lle-- gando justo a término. (11, 12, 13).

Las malformaciones congénitas suelen estar rodeadas de -- abortos y de mortalidad y a veces precedidas por un periodo de esterili-- dad.

En la génesis del aborto al lado de los factores maternos, entre los que se encuentra como uno de los principales el envejecimiento (por mutación) de su reserva gamética, existen factores genéticos y ello se ha comprobado utilizando con éxito el material de abortos humanos como fuente para encontrar variados tipos de aberraciones cromosómicas (32).

Se conoce también que alrededor del 36 % de los abortos es-- pontáneos son de causa genética y que el 40 % de los casos de retraso men-- tal tienen también un origen genético (33).

Si a lo que acabamos de citar añadimos que en nuestro país según estimaciones generalizadas del 1 % al 1,15 % de la población total está afectada de deficiencia mental, lo que presupone una cifra absoluta superior a los 360.000 subnormales y que nacen actualmente entre 18.000 y 23.000 españoles condicionados a un destino angustioso por su subnormali-- dad; ésto nos dará una idea de la importancia del problema y de la necesi-- dad de realizar una prevención de las deficiencias evitables, ya que a -- parte de ser una exigencia moral ineludible, el ahorro que desde el punto de vista económico representaría, sería enorme.

No parece que existan en España estudios concretos sobre la rentabilidad de la prevención de la subnormalidad (34), si bien podemos calcular conforme a ciertas referencias publicadas, que los gastos exclusivamente de personal que requiere cada subnormal internado, ascienden a 210.000 pesetas. Suponiendo que el límite estadístico de su vida no sobrepase los 50 años y que los gastos de personal representan la mitad de los demás gastos que son necesarios en instalaciones, servicios y atenciones, se llegaría a la conclusión, de que cada subnormal internado representaría, sin contar la no participación productiva; una cantidad comprendida entre los 21 y 25 millones de pesetas.

En todo caso, hay indicios por extrapolación de otros estudios para poder afirmar que el coste resultante de la no inversión en materia preventiva, sería, por lo menos, diez veces mayor que si la hubiese habido, y que el ahorro en caso de inversión preventiva, no podría considerarse inferior en modo alguno al 80 %.

Las investigaciones epidemiológicas realizadas en algunas áreas de nuestro país sobre los factores causales de la subnormalidad, -- arrojan los porcentajes siguientes : 3,3 % de malformaciones congénitas -- atribuibles a causas metabólicas, 37,8 % debido a traumas intranatales, -- partos distócicos y lesiones obstétricas y 18,29 % derivado de causas genéticas.

Segun Sabater (Barcelona) (35), la frecuencia y causas del retraso mental, se reflejan en los siguientes valores : el 20 % se deben a enfermedades congénitas del metabolismo, el 30 % a problemas prenatales y obstétricos, el 15 % a cromosomopatías, el 15 % a secuelas de patología neonatal y un 20 % a causa desconocida.

Todas estas estimaciones unidas a las reflexiones anterior-

res sobre la importancia, la racionalidad y el significado moral que la -
prevención presenta, la hacen absolutamente insoslayable, maxime si tene-
mos en cuenta que los condicionamientos generales hacen previsible una ma-
yor incidencia del índice de subnormalidad, ya que la disminución de la -
natalidad por un lado y la reducción de la mortalidad por otro, han alte-
rado el sistema natural de equilibrio automático, basado en el binomio --
reproducción-predación, resultando de aquí una situación de progresivo de-
terioro genético de la especie.

Naturalmente no se trata, de abordar preventivamente las -
causas, sin más, de la subnormalidad, entre otras razones por una elemen-
tal que se deduce de las publicaciones de la Organización Mundial de la -
Salud, según la cual, la proporción de casos de subnormalidad con etiolo-
gía desconocida es del 50 %, e incluso superior. Se trata por el contra-
rio de establecer un sistema preventivo dirigido a las causas conocidas -
(y que se sabe como evitar), cuyos parámetros incluyan un diagnóstico y -
un tratamiento precoz, detección de portadores en familias, diagnóstico -
prenatal y un consejo genético adecuado para cada caso.

Los estudios cromosómicos se han empleado en el consejo ge-
nético en casos de desarrollo sexual anormal, infecundidad, abortos recu-
rrentes y en pequeños con defectos congénitos, en los que el clínico sos-
pecha que la causa es una aberración cromosómica. Los progresos en la cito-
genética humana han cambiado por completo el enfoque del médico a proble-
mas que abarcan anomalías del desarrollo sexual. En la actualidad el
interés primario es excluir una anomalía cromosómica como causa posi-
ble.

Un número cada vez mayor de casos de infecundidad son en-
viados para estudios cromosómicos, pues una causa ocasional es una anoma-
lía cromosómica sexual en alguno de los conyugues. En varones con infe-

cundidad que no tengan alguna causa endocrina o anatómica patente en promedio, 7 % resultan tener un síndrome de Klinefelter y 3 % predisposiciones morfológicas del cromosoma Y o el mosaicismo del cromosoma sexual.

Como ya apuntábamos anteriormente, en una extensa investigación de los cromosomas de productos abortados espontáneamente, Carr - - apreció aberraciones cromosómicas en más del 20 % de los fetos. El riesgo de reaparición de estos tipos de anomalías es pequeño, sin embargo en ocasiones, en casos de aborto repetido uno de los progenitores tiene una traslocación, la que en el estado "desequilibrado" en el feto es mortal.

Según el tipo particular de predisposición cromosómica del progenitor portador, el riesgo de nuevos abortos puede ser muy grande. En algunos casos, cabe anticipar que no nacerá ningún hijo vivo. Hasta la fecha no se han estudiado un número suficiente de casos para conocer con precisión la proporción de abortos espontáneos que dependen del hecho que uno de los progenitores sea portador de traslocación u otra anomalía cromosómica. Sin duda, parece haber razones válidas para hacer estudios cromosómicos en ambos progenitores en casos de aborto recurrente, en que la causa no sea obvia.

En una investigación, se señaló la práctica de estudios cromosómicos en 228 parejas casadas que habían tenido abortos repetidos y en un 30 % de ellos (13 %), se apreció en alguno de los conyugues alguna anomalía del cariotipo (Klosser y Mikelsaar, 1973) (36).

Kjessler (37) y otros autores indican en sus trabajos, la importancia de incluir regularmente análisis de cromosomas en las pruebas de investigación clínica para pacientes con infertilidad o esterilidad in explicada.

Estos hechos son los que nos han llevado a elegir como tema de este trabajo el estudio de 200 parejas procedentes de la consulta de fertilidad, en las cuales hemos realizado una serie de pruebas, incluyendo el análisis de los cromosomas (cariotipo), por todo lo dicho anteriormente, con el objeto de conocer la presencia de ciertas anomalías cromosómicas a las que podríamos imputar la existencia de abortos recurrentes o de esterilidad, en aquellas parejas en las que la causa no fuese obvia.

19

- II. MATERIAL Y METODOS -

II. MATERIAL Y METODOS

En nuestro estudio, hemos analizado un total de 200 parejas afectadas de esterilidad o infertilidad (ya fuese esta primaria o secundaria), pertenecientes a la consulta de Fertilidad del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina de Madrid, que dirige el Profesor José Botella Llusá.

Hemos considerado como esterilidad primaria a la falta de embarazo después de dos años de coito regular y sin contracepción (según el Comité de Nomenclatura de la FIGO); y como esterilidad secundaria cuando tras la existencia de un parto, la mujer no ha quedado embarazada, en un plazo mínimo de dos años; infertilidad primaria cuando la mujer ha tenido abortos, sin haber logrado descendencia; y por último, infertilidad secundaria cuando tras uno o dos partos, la mujer aborta repetidamente -- (38).

Las mujeres estudiadas tenían edades comprendidas entre -- los 19 y los 42 años (Tabla I), mientras que los varones oscilaron entre 22 y 48 años. La antigüedad de la esterilidad en las parejas estaba -- comprendida entre 2,5 y 10 años (Tabla II).

Hemos recogido una serie de pruebas (exploraciones) sistemáticas en todas las parejas, escogiendo dentro de ellas, las que a nuestro parecer eran básicas por estar incluidas dentro de las "exploraciones mínimas" definidas en 1961, por la Asociación Americana para el Estudio -- de la Esterilidad (39).

En la mujer hemos estudiado :

a) Su función ovárica mediante el microlegado (biopsia de

endometrio). En los casos en que no hemos podido obtener este dato, lo hemos sustituido por la citología.

- b) Su función tubérica, mediante la insuflación de trompas o en su defecto, la HSG).
- c) La curva de glucemia, doble sobrecarga con glucosa, vía oral.
- d) Realización del cariotipo.

En el varón, hemos realizado los siguientes parámetros :

- e) Medida del índice Botella-Casares, tras el estudio del seminograma.
- f) Realización del cariotipo.
- g) Función ovárica : Microlegrado.

En el diagnóstico de la esterilidad es de enorme valor esta exploración. Es sin duda el más divulgado y probablemente también el más seguro de los métodos para diagnosticar indirectamente la ovulación.

Lo que con ella determinamos es la existencia de una fase secretora en el endometrio durante la segunda mitad del ciclo, es decir, la existencia de un ciclo bifásico en el útero. Sutherland que tiene hechos miles de microlegrados, subraya la sencillez, inocuidad y seguridad de este procedimiento diagnóstico. Buxton también es un defensor de esta técnica. Botella (40) en 1964, reunió 3000 biopsias de endometrio en mujeres estériles encontrando una frecuencia de ciclo anovulatorio del 26,4 % (si bien, ésta quedaba rebajada al 10,5 % si se consideraba como -

TABLA I

EDAD Y ESTERILIDAD-INFERTILIDAD EN LA MUJER

Edad de la mujer	Esterilidad		Infertilidad		Total Casos	%
	1 ^{era}	2 ^{era}	1 ^{era}	2 ^{era}		
Menos de 20 años	0	0	1	0	1	0,50
de 20 - 24 "	25	1	9	1	36	18,00
de 25 - 29 "	54	1	13	5	73	36,50
de 30 - 34 "	46	5	8	7	66	33,00
de 35-2 39 "	11	5	4	2	22	11,00
más de 40 "	1	0	1	0	2	1,00
TOTAL	137	12	36	15	200	100,00
	149		51			

TABLA II

ANTIGÜEDAD DE LA ESTERILIDAD

Años de esterilidad en la pareja	Esterilidad		Total Casos Esteril.	%	% r. total
	1ª	2ª			
De 2 - 3 años	59	2	61	40,93	30,50
de 3,5 - 4 "	21	1	22	14,76	11,00
de 4,5 - 5 "	18	2	20	13,42	10,00
de 5,5 - 6 "	14	2	16	10,73	8,00
de 6,5 - 7 "	13	1	14	9,39	7,00
de 7,5 - 8 "	2	1	3	2,01	1,50
de 8,5 - 9 "	4	-	4	2,68	2,00
de 9,5 - 10 "	3	2	5	3,35	2,50
de más de 10 años	3	1	4	2,68	2,00
TOTAL	137	12	149	100,00	

única causa de esterilidad) y una insuficiencia progestacional como causa de esterilidad en un 6,06 % de los matrimonios estériles, quedando esta - cifra rebajada a 2,54 % si se consideraba la insuficiencia progestacional como causa única de esterilidad.

b) Función tubérica : Insuflación de trompas.

Consiste en generar una corriente de anhídrido carbónico que se inyecta a través del cuello uterino a una presión conocida. Si las trompas están permeables, el gas pasa a través primero del útero y -- luego de ellas, hasta el peritoneo. Si no lo están, el gas queda detenido. La cánula inyectora de gas es conecta con un manómetro registrográfico, - obteniéndose así una curva de presiones de inyección (insuflación manométrica quimiográfica). La forma de la gráfica permite decidir no solamente si hay o no permeabilidad de trompas, sino distinguir la motilidad y calibre de las mismas.

c) Metabolismo hidrocarbonado : Curva de glucemia.

El hecho de que la prediabetes materna sea una causa -- muy frecuente de aborto habitual, como nos lo demuestra el estudio en el que observamos que un 23 % de los abortos de la estadística de la Cátedra se observaron en prediabéticas sin tratar, contra un 8-10 % que constituyeron la incidencia normal del aborto espontáneo, es lo que nos ha llevado a incluir entre los parámetros de nuestro estudio la curva de glucemia, realizando en todas las mujeres la prueba de doble sobrecarga con glucosa con glucosa, por vía oral, llamada de Exton-Rose.

d) Realización del cariotipo.

En 1971, con ocasión de la Conferencia de París, ya ci-

tada anteriormente, se estableció un sistema de nomenclatura standerizada para describir los cromosomas y las regiones del cromosoma, descubiertas por las diferentes técnicas de bandas que emplean desde la fluorescencia de la Quinacrina (bandas Q) o la tñcción de Giemsa (bandas G), hasta las bandas C o las R.

El estudio de los cromosomas (41) debe efectuarse en células obtenidas de un tejido adecuado, y las células vivas más fácilmente accesibles se hallan en la sangre circulante. Las células sanguíneas utilizadas deben ser leucocitos, pues los hematíes maduros carecen de núcleo y por consiguiente de cromosomas. Se obtiene una muestra de sangre a la - que se añade heparina para evitar que coagule. Se centrifuga a una velocidad adecuada, de modo que los leucocitos formen una capa definida. Se re-cogen células de esta capa, se colocan en un medio adecuado para el cultivo de tejidos y se estimula su división por la adición de un agente mito-genico, la fitohemaglutinina (un extracto de habichuela roja). Se incuba el cultivo hasta que la división de las células resulta evidente, lo que ~~suele requerir~~ unas 72 horas después. Se añade al medio una solución muy diluida de colchicina cuando las células cultivadas se multiplican activamente; con ello se dificulta la acción del huso y se impide la división - de los centrómeros. La colchicina detiene la mitosis cuando esta llega a la metafase, y ello determina la acumulación de las placas de metafase -- en el medio de cultivo. Se añade luego a éste una solución hipotónica, para hinchar las células y separar las cromátides; los centrómeros quedan - intactos. Se fijan las células, se extienden sobre un portaobjetos y se - tifñen (con Giemsa en nuestro caso); con ello ya se hallan preparadas para efectuar el examen microscópico de las mismas, realizándose las fotogra--fías a continuación con el objetivo de inmersión a 100 X y ampliándolas - al tamaño de 13 x 18. Se separan luego los cromosomas individuales de la imagen fotográfica y se agrupan por pares montándose en un cartón o impreso de cariotipo de acuerdo con la clasificación de Denver.

e) Factor masculino : Medida del índice B.C.

Botella y Casares idearon un método que consiste en la medida de la velocidad de progresión de los espermios a lo largo de un tubo capilar relleno con solución isotónica de glucosa o de levulosa, y midiendo el número de milímetros que los espermios son capaces de recorrer en media hora en la estufa a 37°. La progresión media en este tipo oscila entre los 10 y los 25 mm., por lo que podemos decir, que los espermios recorren de 0,8 a 1,5 mm. por minuto. Esta medida de la velocidad de progresión ha sido asociada a otras constantes del esperma en un índice, llamado de Botella-Casares y cuya fórmula es la siguiente :

$$\text{Índice B.C.} = \frac{M.N.V.}{A.10^9}$$

Donde : M = Porcentaje de formas móviles.

N = Número de espermios por cc.

V = Velocidad de progresión (en mm/30').

A = Porcentaje de formas anormales.

El coeficiente 10^9 está calculado de tal manera que el mínimo de fertilidad equivale a un índice de 1. Por debajo de 1 hay subfertilidad (esterilidad masculina relativa); 0 índice de esterilidad absoluta; de 1 a 2 la fertilidad es mediana y de 2 en adelante la fertilidad es alta.

Este test es un índice de progresión extraordinariamente fino y mediante él, pueden determinarse casos de infertilidad masculina que de otra manera pasarían inadvertidos. (Vilar y Fariñas (42)). De ahí que al ser un parámetro tan útil en el diagnóstico de las infertilidades

des y subfertilidades masculinas, nosotros lo hayamos utilizado como método de rutina en este trabajo.

A continuación presentamos una serie de tablas en las que hemos resúmdido todo el material de nuestro estudio con los resultados de las exploraciones que se les han realizado y sus datos, (Tablas III a X).

Para abreviar, utilizaremos las siglas siguientes :

D.P. = Diagnóstico previo.
F.O. = Función ovárica.
F.T. = Función tubérica.
C.G. = Curva de glucemia.
I.B.C. = Índice de Botella-Casares.
E = Esterilidad.
I = Infertilidad.
N = Valor normal.
Al = Valor alterado.
Ct = Cariotipo.
rt = respecto al total.

TABLA III

Caso nº	D.P.	Hombres					Varones		
		F.Q.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
1	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	26	N	N	24
2	Est. 1ª (2 años)	N	N	A1	N	25	A1	N	31
3	Est. 2ª (12 años)	N	N	A1	N	34	N	A1	39
4	Est. 1ª (6 años)	N	A1	N	N	34	N	N	39
5	Est. 1ª (3 1/2 años)	N	A1	A1	N	29	N	N	32
6	Est. 1ª (9 años)	A1	N	A1	N	29	A1	N	29
7	Inf. 1ª (2 abortos)	N	A1	N	N	36	N	N	25
8	Inf. 2ª	A1	A1	N	N	33	N	N	30
9	Est. 1ª (8 años)	N	A1	A1	N	31	N	N	38
10	Est. 2ª (10 años)	N	N	A1	N	37	N	N	40
11	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	28	N	N	28
12	Inf. 1ª (1 aborto, 1 mola)	A1	N	A1	N	27	N	N	28
13	Est. 1ª (4 años)	N	N	A1	N	26	A1	N	31
14	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	22	A1	N	25
15	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	40	N	A1	48
16	Est. 1ª (4 años)	A1	N	A1	N	24	N	N	29
17	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	24	N	N	24
18	Est. 1ª (3 1/2 años)	A1	N	N	N	27	N	N	27
19	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	25	A1	N	--
20	Est. 1ª (2 años)	N	A1	A1	N	26	N	N	26
21	Inf. 2ª (3 abortos, 1 hija)	A1	N	A1	N	27	N	A1	31
22	Est. 1ª (5 años)	N	A1	N	N	34	A1	A1	39
23	Est. 1ª (5 1/2 años)	A1	N	N	N	31	N	N	32
24	Est. 1ª (7 años)	A1	A1	N	N	33	N	N	39
25	Inf. 1ª (1 aborto)	A1	N	N	N	24	N	N	27

TABLA IV

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.Q.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
26	Est. 1ª (5 años)	A1	N	A1	N	30	N	A1	34
27	Est. 1ª (6 años)	A1	N	N	N	28	N	N	35
28	Est. 1ª (6 años)	N	N	N	A1	29	N	N	31
29	Inf. 1ª (1 aborto)	N	N	A1	N	35	N	N	40
30	Est. 1ª (4 1/2 años)	N	N	N	N	28	N	N	31
31	Est. 1ª (4 años)	A1	N	A1	N	31	N	N	—
32	Est. 1ª (2 1/2 años)	A1	N	N	N	38	A1	N	26
33	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	N	N	25	N	N	26
34	Est. 1ª (9 años)	A1	A1	A1	N	30	N	N	—
35	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	N	N	30	N	N	30
36	Est. 2ª (5 años)	A1	N	N	N	36	N	N	36
37	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	31	N	N	28
38	Est. 1ª (4 1/2 años)	N	N	N	N	30	N	N	30
39	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	24	N	N	27
40	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	27	N	N	27
41	Est. 1ª (5 años)	A1	N	A1	N	34	N	N	31
42	Est. 1ª (3 años)	A1	A1	A1	N	37	N	N	27
43	Est. 1ª (2 años)	N	A1	A1	N	31	N	N	31
44	Est. 2ª (4 años)	A1	N	N	N	35	N	N	37
45	Inf. 1ª (3 abortos)	N	N	N	N	34	A1	N	22
46	Est. 1ª (6 años)	N	N	A1	N	32	N	N	30
47	Est. 1ª (12 años)	N	N	A1	N	38	N	A1	39
48	Est. 1ª (4 años)	A1	N	N	N	26	A1	N	28
49	Est. 1ª (6 años)	N	N	N	N	34	N	N	34
50	Est. 2ª (6 años)	N	N	A1	N	30	N	N	30

TABLA V

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.Q.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
51	Est. 1ª (6 años)	A1	N	N	N	34	A1	N	38
52	Inf. 2ª (1 hijo, 3 abortos)	N	N	A1	N	28	N	N	29
53	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	30	A1	N	25
54	Est. 1ª (8 años)	A1	N	N	N	29	A1	N	33
55	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	27	N	N	27
56	Est. 1ª (7 años)	N	N	N	N	30	N	N	34
57	Inf. 1ª (3 abortos)	N	N	A1	N	29	N	N	29
58	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	25	A1	N	29
59	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	28	A1	N	45
60	Est. 2ª (1 hijo, 2 1/2 años)	N	N	A1	N	32	N	N	33
61	Est. 1ª (2 1/2 años)	N	N	N	N	35	A1	N	26
62	Est. 1ª (4 años)	N	A1	A1	N	28	A1	N	28
63	Est. 1ª (3 1/2 años)	A1	N	N	N	23	N	N	30
64	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	23	N	A1	24
65	Est. 1ª (4 años)	N	N	N	N	30	N	A1	28
66	Inf. 2ª (1 hijo, 1 aborto)	A1	-	A1	N	29	N	N	—
67	Inf. 2ª (2 hijos, 4 abortos)	N	N	A1	N	30	-	N	33
68	Est. 1ª (7 años)	N	N	N	N	31	N	N	31
69	Inf. 1ª (5 abortos)	A1	N	N	N	32	-	N	—
70	Est. 2ª (7 años)	A1	-	A1	N	33	A1	N	35
71	Est. 1ª (6 años)	A1	A1	N	N	34	—	N	—
72	Est. 1ª (7 años)	N	N	-	N	38	N	N	37
73	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	-	N	N	25	N	N	28
74	Est. 1ª (6 años)	N	A1	N	N	33	A1	N	33
75	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	33	A1	N	33

TABLA VI

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.G.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
76	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	A1	N	22	—	N	24
77	Est. 1ª (7 años)	A1	A1	N	N	30	N	N	32
78	Est. 1ª (8 1/2 años)	N	N	N	N	32	N	N	33
79	Inf. 1ª (5 abortos)	N	—	A1	N	32	N	N	32
80	Est. 1ª (10 años)	N	N	N	N	38	A1	N	42
81	Est. 2ª (1 hijo, 8 años)	N	N	N	N	36	—	N	37
82	Est. 1ª (5 años)	N	N	N	N	34	A1	N	37
83	Est. 1ª (6 años)	N	N	N	N	29	N	N	32
84	Est. 1ª (4 1/2 años)	A1	N	N	N	29	N	N	31
85	Est. 1ª (2 años)	A1	—	A1	N	24	A1	N	25
86	Inf. 1ª (3 abortos)	A1	—	A1	N	42	—	N	42
87	Est. 2ª (5 años)	A1	N	N	N	35	N	N	36
88	Est. 2ª (1 hijo, 2 años)	—	—	N	—	24	A1	A1	27
89	Inf. 2ª (2 hijos, 4 abortos)	N	A1	N	N	30	—	A1	32
90	Est. 1ª (7 años)	A1	N	N	A1	30	N	N	35
91	Est. 1ª (2 años)	—	N	N	N	24	A1	A1	27
92	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	20	A1	A1	26
93	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	24	N	A1	24
94	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	23	N	A1	26
95	Inf. 1ª (2 abortos, 1 mola)	—	—	N	A1	28	—	N	28
96	Est. 1ª (5 años)	A1	N	N	N	28	A1	A1	28
97	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	24	N	A1	26
98	Inf. 2ª (1 hijo, 2 abortos)	N	N	N	N	26	—	A1	31
99	Inf. 1ª (2 abortos)	N	A1	A1	N	38	A1	A1	38
100	Inf. 1ª (1 aborto)	A1	N	N	N	25	N	N	30

TABLA VII

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.G.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
101	Inf. 2ª (2 hijos, 2 abortos)	A1	N	N	N	33	N	N	35
102	Est. 1ª (7 años)	N	N	A1	N	33	N	N	40
103	Est. 1ª (7 años)	A1	A1	A1	N	35	N	A1	37
104	Inf. 1ª (3 abortos)	N	N	A1	A1	25	N	N	28
105	Inf. 1ª (1 aborto)	A1	N	A1	N	27	N	A1	29
106	Inf. 2ª (1 hijo, 4 abortos)	N	A1	A1	N	38	—	A1	36
107	Est. 1ª (8 años)	A1	A1	N	N	35	A1	N	34
108	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	24	N	N	26
109	Est. 1ª (9 años)	N	N	A1	N	24	N	N	33
110	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	27	A1	N	29
111	Est. 1ª (3 1/2 años)	A1	N	A1	N	28	N	N	28
112	Inf. 2ª (1 hijo, 3 abortos)	N	A1	A1	N	22	—	N	21
113	Est. 1ª (3 años)	A1	N	A1	N	21	N	N	27
114	Est. 1ª (4 años)	A1	N	N	N	24	A1	N	—
115	Est. 1ª (2 años)	N	N	A1	N	26	N	N	28
116	Est. 1ª (7 años)	N	N	N	N	31	N	N	33
117	Inf. 2ª (1 hijo, 1 aborto)	N	N	A1	N	32	N	N	41
118	Est. 1ª (4 años)	N	N	N	N	29	A1	N	32
119	Est. 1ª (7 años)	A1	N	A1	N	27	A1	N	30
120	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	23	A1	N	25
121	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	29	N	N	39
122	Inf. 1ª (1 aborto)	N	N	N	N	23	A1	N	25
123	Est. 1ª (4 años)	A1	N	N	N	25	A1	N	28
124	Est. 1ª (5 años)	N	N	N	N	32	A1	N	29
125	Est. 1ª (4 años)	A1	N	N	N	26	A1	N	29

TABLA VIII

Caso nº	D.P.	Hombres					Varones		
		F.Q.	F.T.	C.G.	Ct	Edad	I.B.G.	Ct	Edad
126	Est. 1ª (5 1/2 años)	A1	N	A1	N	30	N	N	33
127	Est. 1ª (7 años)	N	N	A1	N	30	N	N	31
128	Est. 1ª (4 años)	A1	N	A1	N	27	N	N	28
129	Est. 1ª (6 años)	A1	N	N	N	34	N	N	39
130	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	26	N	N	29
131	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	29	N	N	27
132	Inf. 1ª (3 abortos)	A1	N	A1	N	31	N	N	33
133	Inf. 2ª (1 hijo, 1 aborto)	N	N	N	N	35	A1	N	37
134	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	25	N	N	26
135	Est. 1ª (11 años)	N	N	A1	N	33	--	N	38
136	Est. 1ª (12 años)	A1	N	N	N	29	A1	A1	27
137	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	27	N	N	27
138	Est. 1ª (5 años)	N	N	N	N	30	N	N	35
139	Inf. 1ª (1 aborto)	A1	N	N	N	26	N	N	26
140	Inf. 1ª (1 aborto)	N	N	A1	N	34	A1	N	39
141	Est. 1ª (2 años)	A1	A1	A1	N	37	--	N	27
142	Est. 1ª (10 años)	N	N	N	N	33	N	N	37
143	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	25	N	N	28
144	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	32	A1	N	27
145	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	31	A1	N	31
146	Inf. 2ª (1 hijo, 5 abortos)	N	N	N	N	33	N	N	34
147	Est. 1ª (6 años)	N	N	A1	N	36	N	N	48
148	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	A1	N	28	N	N	29
149	Est. 1ª (3 años)	N	N	A1	N	25	-	N	25
150	Est. 1ª (3 años)	A1	N	N	N	29	N	A1	31

TABLA IX

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.O.	F.T.	C.G.	Ct.	Edad	I.B.C.	Ct	Edad
151	Est. 2ª (1 hijo, 6 años)	A1	N	N	N	29	N	N	35
152	Inf. 2ª (2 hijos, 2 abortos)	N	N	A1	N	31	N	N	28
153	Est. 1ª (4 años)	A1	N	A1	N	25	N	N	31
154	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	A1	A1	24	N	N	26
155	Est. 2ª (1 hijo, 10 años)	N	N	A1	N	33	A1	N	35
156	Inf. 1ª (1 aborto)	N	N	N	N	19	N	N	24
157	Est. 1ª (3 1/2 años)	-	N	N	N	30	A1	N	29
158	Est. 1ª (2 1/2 años)	N	N	A1	N	29	A1	N	27
159	Est. 1ª (3 1/2 años)	N	N	N	N	30	N	N	35
160	Est. 1ª (4 años)	N	N	A1	N	30	A1	N	32
161	Est. 1ª (7 años)	N	N	N	N	32	N	N	29
162	Est. 1ª (2 años)	N	N	A1	N	23	N	N	26
163	Inf. 1ª (2 abortos)	N	N	N	N	26	A1	A1	26
164	Inf. 1ª (2 abortos)	A1	N	A1	N	35	N	N	33
165	Est. 1ª (5 años)	A1	N	N	N	20	A1	N	23
166	Est. 1ª (5 años)	N	N	N	N	29	N	N	33
167	Est. 1ª (5 años)	N	N	A1	N	28	N	N	33
168	Inf. 1ª (1 aborto)	N	N	N	N	24	N	N	25
169	Inf. 1ª (4 abortos)	A1	N	A1	N	22	N	N	28
170	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	28	-	N	33
171	Est. 1ª (4 años)	N	N	N	N	22	A1	N	30
172	Inf. 1ª (2 abortos)	N	N	A1	N	24	N	N	31
173	Est. 1ª (2 años)	N	A1	A1	N	27	N	N	27
174	Inf. 1ª (1 aborto)	A1	A1	A1	N	34	N	N	33
175	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	26	N	N	28

TABLA X

Caso nº	D.P.	Hembras					Varones		
		F.O.	F.T.	C.G.	Edad	Edad	I.B.C.	Ot	Edad
176	Inf. 1ª (2 abortos)	N	N	A1	N	27	N	N	29
177	Inf. 1ª (2 abortos)	N	N	A1	N	32	—	N	34
178	Est. 1ª (5 años)	A1	N	A1	N	27	A1	A1	29
179	Est. 1ª (3 años)	A1	N	A1	N	36	—	N	34
180	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	27	N	N	27
181	Est. 1ª (3 años)	A1	N	A1	N	30	N	N	36
182	Inf. 1ª (3 abortos)	A1	N	N	N	28	N	N	28
183	Est. 1ª (10 años)	N	A1	N	N	39	N	N	29
184	Est. 1ª (5 años)	A1	N	N	N	31	N	N	30
185	Inf. 2ª (1 hijo, 4 abortos)	N	N	A1	N	25	N	N	25
186	Est. 1ª (5 años)	A1	A1	A1	N	30	N	A1	34
187	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	28	A1	N	36
188	Est. 1ª (3 1/2 años)	A1	N	A1	N	25	N	N	27
189	Est. 1ª (2 1/2 años)	A1	N	N	N	24	N	A1	26
190	Est. 1ª (2 años)	A1	N	A1	N	23	N	N	27
191	Est. 1ª (7 años)	A1	N	N	N	20	N	N	32
192	Inf. 1ª (3 abortos)	N	N	A1	N	23	N	N	28
193	Est. 1ª (5 años)	N	N	N	N	25	A1	N	33
194	Est. 1ª (6 años)	N	—	A1	N	28	A1	N	27
195	Est. 1ª (3 años)	N	N	N	N	28	N	N	27
196	Est. 1ª (5 años)	A1	N	N	N	27	N	N	31
197	Est. 1ª (2 años)	N	N	N	N	33	N	N	33
198	Est. 1ª (2 años)	A1	N	N	N	21	—	N	24
199	Est. 1ª (3 años)	A1	—	A1	N	21	N	N	24
200	Inf. 1ª (2 abortos)	N	—	A1	N	21	N	N	23

- III. RESULTADOS GENERALES -

TABLA XI

PARTICIPACION CONYUGAL EN LA ESTERILIDAD-INFERTILIDAD

Cause	Parejas	%
Solo la hembra	103	51,50
Solo el varón	25	12,20
Ambos (mixta)	46	23,00
Sin causa aparente	26	13,00
TOTAL	200	100,00

TABLA XII

MUJERES CON ESTERILIDAD-INFERTILIDAD

	Con param. normales	%	% r.t.	Con param. alterados	%	% r.t.	Total	% r.t.		
Esteril. 1 ^{aria}	41	43	80,39	21,50	96	106	64,42	48,00	137	68,
Esteril. 2 ^{aria}	2		3,92	1,00	10		6,71	5,00	12	6.
Infert. 1 ^{aria}	5	8	9,80	2,50	31	43	20,80	15,60	36	18
Infert. 2 ^{aria}	3		5,88	1,50	12		8,05	6,00	15	7,
TOTAL	51		100,00		149		100,00		200	100,0

TABLA XIII

96 MUJERES CLASIFICADAS DE ESTERILIDAD PRIMARIA, CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO.

Caso nº	F.O.	F.T.	C.G.	C.t.	Parámetros del conyuge
1	AL				
2			AL		AL
4		AL			
5		AL	AL		
6	AL		AL		AL
9		AL	AL		
13			AL		AL
15	AL		AL		AL
16	AL		AL		
17	AL				
18	AL				
20		AL	AL		
22		AL			AL
23	AL				
24	AL	AL			
26	AL		AL		AL
27	AL				
28				AL	
31	AL		AL		
32	AL				AL
34	AL	AL	AL		
37	AL				
39	AL				
40	AL		AL		
41	AL		AL		
42	AL	AL	AL		
43		AL	AL		
46			AL		
47			AL		AL
48	AL				AL
51	AL				AL
54	AL				

TABLA XIV

MUJERES CLASIFICADAS DE ESTERILIDAD PRIMARIA, CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO
(Continuación).

Caso nº	F.O.	F.T.	C.G.	C.t.	Parámetros del conyuge
55	AL				AL
59	AL		AL		AL
62		AL	AL		
63	AL				
64	AL				AL
71	AL	AL			
74		AL			AL
75	AL				AL
77	AL	AL			
84	AL				
85	AL		AL		AL
90	AL			AL	
92	AL				AL
93	AL		AL		AL
96	AL				AL
102			AL		
103	AL	AL	AL		AL
107	AL	AL			AL
109			AL		AL
110	AL				AL
111	AL		AL		
113	AL		AL		
114	AL				AL
115			AL		
119	AL		AL		AL
120	AL		AL		AL
123	AL				AL
125	AL				AL
126	AL		AL		
127			AL		
128	AL		AL		
129	AL				

TABLA XV

MUJERES CLASIFICADAS DE ESTERILIDAD PRIMARIA CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO
(Continuación).

Caso nº	F.O.	F.T.	C.G.	C.t.	Parámetros del conyuge
134	AL				
135			AL		
136	AL				AL
137	AL				
141	AL	AL	AL		
143	AL				
147			AL		
149			AL		
150	AL				AL
153	AL		AL		
158			AL		AL
160			AL		AL
162			AL		
165	AL				AL
167			AL		
170	AL				
173		AL	AL		
178	AL		AL		
179	AL		AL		
180	AL		AL		
181	AL		AL		
183		AL			
184	AL				
186	AL	AL	AL		AL
188	AL		AL		
189	AL				AL
190	AL		AL		
191	AL				
194			AL		AL
196	AL				
198	AL				
199	AL		AL		

TABLA XVI

10 MUJERES CLASIFICADAS DE ESTERILIDAD SECUNDARIA CON ALGUN PARAMETRO ALTE
RADO.

Caso nº	F.O.	F.T.	G.G.	G.t.	Parámetros del conyuge
3			AL		AL
10			AL		
36	AL				
44	AL				
50			AL		
60			AL		
70	AL		AL		AL
87	AL				
151	AL				
155			AL		AL

TABLA XVII

31 MUJERES CLASIFICADAS DE INFERTILIDAD PRIMARIA CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO.

Caso nº	F.O.	F.T.	G.B.	G.t.	Parámetros del conyuge
7		AL			
12	AL		AL		
25	AL				
29			AL		
33	AL				
35	AL				
57			AL		
69	AL				
73	AL				
76	AL		AL		
79			AL		
86	AL		AL		
95				AL	
99		AL	AL		AL
100	AL				
104			AL	AL	
105	AL		AL		AL
132	AL		AL		
139	AL				
140			AL		AL
148	AL		AL		
154	AL		AL	AL	
164	AL		AL		
169	AL		AL		
172			AL		
174	AL	AL	AL		
176			AL		
177			AL		
182	AL				
192			AL		
200			AL		

TABLA XVIII

12 MUJERES CLASIFICADAS DE INFERTILIDAD SECUNDARIA CON ALGUN PARAMETRO ALTE
RADO.

Caso nº	F.O.	F.T.	C.G.	C.t.	Parámetros del conyuge
8	AL	AL			
21	AL		AL		AL
52			AL		
66	AL		AL		
67			AL		
89		AL			AL
101	AL				
106		AL	AL		AL
112		AL	AL		
117			AL		
152			AL		
185			AL		

TABLA XIX

VARONES CON ESTERILIDAD-INFERTILIDAD

	Con param. normales	%	% r.t.	Con param. alterados	%	% r.t.	Total	% r.
Esteril. 1 ^{aria}	81	89	62,79	45,00	56	60	78,87	28,00
Esteril. 2 ^{aria}	8		6,20	4,00	4		5,63	2,00
Infert. 1 ^{aria}	30	40	23,25	15,00	6	11	8,45	3,00
Infert. 2 ^{aria}	10		7,75	5,00	5		7,04	2,50
TOTAL	129	100,00		71	100,00		200	100,

TABLA XX

56 VARONES CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO PERTENECIENTES A PACIENTES DE ESTE
RILIDAD PRIMARIA.

Caso nº	I.B.C.	C.t.	Parámetros del conyuge
2	AL		AL
6	AL		AL
13	AL		AL
14	AL		
15		AL	AL
19	AL		
22	AL	AL	AL
26		AL	AL
32	AL		AL
47		AL	AL
48	AL		AL
51	AL		AL
53	AL		
54	AL		AL
58	AL		
59	AL		AL
61	AL		
62	AL		
64		AL	AL
65		AL	
74	AL		AL
75	AL		AL
80	AL		
82	AL		
85	AL		AL
91	AL	AL	
92	AL	AL	AL
93		AL	AL
94		AL	
96	AL	AL	AL

TABLA XXI

VARONES CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO PERTENECIENTES A PAREJAS CLASIFICADAS
DE ESTERILIDAD PRIMARIA (Continuación).

Caso nº	I.B.C.	C.t.	Parámetros del conyuge
97		AL	
103		AL	AL
107	AL		AL
110	AL		AL
114	AL		AL
118	AL		
119	AL		AL
120	AL		AL
123	AL		AL
124	AL		
125	AL		AL
136	AL	AL	AL
144	AL		
145	AL		
150		AL	AL
157	AL		
158	AL		AL
160	AL		AL
165	AL		AL
171	AL		
178	AL	AL	AL
186		AL	AL
187	AL		
189		AL	AL
193	AL		
194	AL		AL

TABLA XXII

4 VARONES CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO PERTENECIENTES A PAREJAS CLASIFICADAS DE ESTERILIDAD SECUNDARIA.

Caso nº	I.B.C.	C.t.	Parámetros del conyuge
3		AL	AL
70	AL		AL
88	AL	AL	
155	AL		AL

TABLA XXIII

6 VARONES CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO PERTENECIENTES A PAREJAS CLASIFICADAS DE INFERTILIDAD PRIMARIA.

Caso nº	I.B.C.	C.t.	Parámetros del conyuge
45	AL		
99	AL	AL	AL
105		AL	AL
122	AL		
140	AL		AL
163	AL	AL	

TABLA XXIV

5 VARONES CON ALGUN PARAMETRO ALTERADO PERTENECIENTES A PAREJAS CLASIFICADAS DE INFERTILIDAD SECUNDARIA.

Caso nº	I.B.C.	C.t.	Parámetros del conyuge
21		AL	AL
89		AL	AL
98		AL	
106		AL	AL
133	AL		

ALTERACIONES ENCONTRADAS :

a) Estado de la función ovárica :

Nosotros según la Tabla XXV, vemos que 96 casos presentan una alteración en la función ovárica, lo que hace el 64,42 % respecto a 149 mujeres con parámetros alterados y el 48 % respecto a los 200 casos estudiados.

De los 96 casos con función ovárica alterada, esta se -
dió asociada en 48 (la mitad) de ellos, mientras que en la otra mitad fue la causa única de esterilidad.

Como vemos en el cuadro siguiente, la alteración más común, en la función ovárica se debió a insuficiencia progestacional, seguida de ciclo anovulatorio (48 y 45 casos respectivamente).

Estado de la F.O.		Casos	% r.t.
Casos alterados 96	Insuficiencia progestacional	48	24,00 %
	Ciclo anovulador	45	22,50 %
	Ciclo bifásico hipuestrogénico	2	1,00 %
	Ciclo bifásico de onda baja	1	0,50 %
	Normal	100	50,00 %
	Sin datos	4	2,00 %
	TOTAL	200	

Según la Tabla XXVI, vemos que de los 96 casos que presentan alteración en la función ovárica, 69 corresponden a Esterilidad Primaria, 5 a Esterilidad Secundaria, 18 a Infertilidad Primaria y 4 a Infertilidad Secundaria.

TABLA XXV

PARAMETROS RELACIONADOS CON LA ESTERILIDAD-INFERTILIDAD ESTUDIADOS EN 200 PAREJAS

Parámetros	Nº de sujetos	% r. casos alter.	% r.t.	Alteración		Total casos alterados	% r.t.
				Sola	Asociada		
1) C.Femeninas						149 muj.	74,50
a) Al.ovér.	96	64,42	48,00	48	48		
b) Al.tubr.	26	17,44	13,00	6	20		
c) Al.curv. glucem.	87	58,38	43,50	34	53		
d) Al.cario.	5	3,35	2,50	1	4		
Total alteraci.	214			89	125		
2) C.Masculinas						71 var.	35,50
a) IBC < 1	53	74,64	26,50	44	9		
b) Al.cario.	27	38,02	13,50	18	9		
Total alterac.	80			62	18		
3) Sin C. apa- rentes							
a) Femenina	51					51 muj.	25,50
b) Masculina	129					129 var.	64,50

TABLA XXVI

DISTRIBUCION GENERAL DE LOS PARAMETROS ALTERADOS EN 200 PAREJAS

Varones		Fallo en la reproducción	Mujeres			
IBC Al.	Cariot. Al.		Al. Ovarica	Al. Tubérica	Al. C.Glucm.	Cariot. Al.
45	18	Esterilidad 1ª	69	19	51	2
3	2	Esterilidad 2ª	5	—	6	—
4	3	Infertilidad 1ª	18	3	21	3
1	4	Infertilidad 2ª	4	4	9	—
53	27	TOTAL	96	26	87	5

b) Estado de la función tubérica.

(Tabla XXV) En nuestro estudio, presentaron insuflaciones negativas 26 casos, lo cual respecto a 149 mujeres, que eran las que poseían algún o algunos parámetros alterados, hacía un 17,44 % y respecto al total de casos analizados, suponía un 13 %. De los 26 casos con alteración tubérica, esta se presentó asociada en 20 casos y como causa única de esterilidad en 6 casos, y correspondieron 19 a esterilidad primaria, 3 a infertilidad primaria y 4 a infertilidad secundaria (Tabla XXVI).

c) Estado de la curva de glucemia.

Hemos encontrado 87 casos con la curva de glucemia alterada, lo cual respecto a 149 (que eran las mujeres que poseían algún tipo de alteración) suponía un 58,38 % y respecto del total de casos analizados era el 43,50 % (Tabla XXXIV). De los 87 casos con curva de glucemia alterada, esta se presentó como causa única de esterilidad en 34 casos y como causa asociada en 53; correspondiendo a esterilidad primaria 51 casos, a esterilidad secundaria 6 casos, a infertilidad primaria 21 y a infertilidad secundaria 9 casos (Tabla XXVI).

d) Estudio cromosómico : Cariotipo.

(Tabla XXIX) El número de mujeres con alteración en su cariotipo, fue de 5, lo que hace un 3,35 % respecto a las 149 hembras (con algún parámetro alterado), y suponía un 2,50 % respecto del total de casos estudiados. (Tabla XXV). En uno de los casos, la alteración en el cariotipo se presentó como causa única de esterilidad, mientras que en los otros 4, lo hizo asociada a otras alteraciones; correspondiendo 2 casos a esterilidad primaria y 3 a infertilidad primaria (Tabla XXVI).

Respecto a los varones, diremos que presentaron cariotipo anormal 27 casos, siendo un 38,02 %, respecto a los 71 varones (Tabla XXV) (que presentaron algun parámetro alterado) y un 13,50 % respecto a los 200 casos. En 15 de ellos la alteración en el cariotipo fue el único parámetro que se observó como causa de la esterilidad (Tabla XXVII), mientras que en 9, se asoció a otras alteraciones y en tres no pudimos constatar su I.B.C. Correspondieron 18 casos a esterilidad primaria, 2 a esterilidad secundaria, 3 a infertilidad primaria y 4 a infertilidad secundaria (Tabla XXVI).

e) Medida del índice BC.

Nosotros hemos encontrado 53 casos con un índice BC — por debajo de 1, lo que hace un 74,64 % respecto a los 71 varones (con algun tipo de alteración), y el 26,50 % respecto al total de casos (Tabla XXV). De los 53 varones, 44 tenían el IBC alterado como causa única de esterilidad, mientras que en 9 de ellos se presentaba asociado a alteraciones en el cariotipo. Las alteraciones en el IBC correspondieron 45 a esterilidad primaria, 3 a esterilidad secundaria, 4 a infertilidad primaria y 1 a infertilidad secundaria (Tabla XXVI).

Segun este índice, hemos comprobado que en 11 su IBC — era de 0, en 42 varones el valor del IBC era inferior a 1, en 33 varones se hallaba comprendido entre 1-2 y en 96 sobrepasaba el valor de 2. En 18 casos no dispusimos de datos sobre este índice (Tabla XXVIII). Esto suponía :
- 21 % de varones subfértiles.

- 5,50 % de varones con esterilidad absoluta
 - 16,50 % de varones con fertilidad mediana
 - 48 % de varones con fertilidad alta
- } 64,50 % fértiles

TABLA XXVII

CARIOTIPO ANORMAL COMO CAUSA UNICA EN 200 VARONES

Fallo en la reproducción.	Varones	Alteración cromosómica única	%	% r.t.
Esterilidad 1ª	9	46 XY q ⁺	73,33	5,50
Esterilidad 2ª	1			
Infertilidad 1ª	1			
Esterilidad 1ª	2	46 XY q ⁻	13,33	1,00
Esterilidad 1ª	1	46 XY + Extramicrocro.	6,66	0,50
Infertilidad 2ª	1	45 XY T D/D (13,14)	6,66	0,50
TOTAL	15		100,00	

TABLA XXVIII

I.B.C. Y CONSTITUCION CROMOSOMICA EN 200 VARONES

I.B.C.	Casos	%	Cariotipo normal	%	% r.t.	Cariotipo alterado	%	% r.t.
< 1	42	21,00	35	21,47	17,5	7	25,92	3,50
0	11	5,50	9	5,20	4,50	2	7,40	1,00
1-2	33	16,50	28	16,18	14	5	18,51	2,50
> 2	96	48,00	86	49,71	43	10	37,03	5,00
Sin datos	18	9,00	15	8,67	7,50	3	11,11	1,50
TOTAL	200	100,00	173	100,00		27	100,00	

TABLA XXIX

TIPOS DE ALTERACION ENCONTRADOS EN EL CARIOTIPO DE 200 PAREJAS

Caso n°	Ct AL en Varones	Ct AL en Hembras
3	46 XY q ⁺	
15	46 XY q ⁺	
21	45 XY TD/D (13,14)	
22	46 XY q ⁺	
26	46 XY q ⁺	
28 E.1°		46 XX fragili- dad en 12 C(q)
47	46 XY q ⁺	
64	46 XY q ⁺	
65	46 XY q ⁺	
88	47 XXY (extra del grupo C)	
89	46 XY Gs ⁺	
90 E.1°		47 XXX
91	46 XY q ⁺	
92	46 XY q ⁺	
93	46 XY - Extramicrocromosoma	
94	46 XY q ⁺	
95 I.1°		45 XX TD/D (13,15)
96	46 XY q ⁺	
97	46 XY q ⁺	
98	46 XY fragilidad en C(q)	
99	46 XY q ⁺	
103	46 XY q ⁺	
104 I.1°		45 XX TD/D (13,14)
105	46 XY q ⁺	
106	46 XY q ⁻	
136	46 XY q ⁺	
150	46 XY q ⁻	
163	46 XY q ⁻	
164 I.1°		46 XX fragilidad en C(q)
178	46 XY 9 q h ⁺	
186	46 XY q ⁺	
189	46 XY q ⁻	
TOTAL	27	5

62

- IV. ICONOGRAFIA -

FOTOGRAFIAS .: Clases de cariotipos alterados.

Caso n°	3	46 XY q ⁺
"	21	45 XY TD/D (13,14)
"	28	46 XX con fragilidad en C (q)
"	88	47 XXY
"	89	46 XY GS ⁺
"	90	47 XXX
"	93	46 XY + Extramicrocromosoma
"	98	45 XX TD/D (13,15)
"	98	46 XY con fragilidad en C (q)
"	163	46 XY q ⁻
"	178	46 XY 9 q h ⁺

6151

Caso nº 3.- 46 XY q⁺.

- 82 -

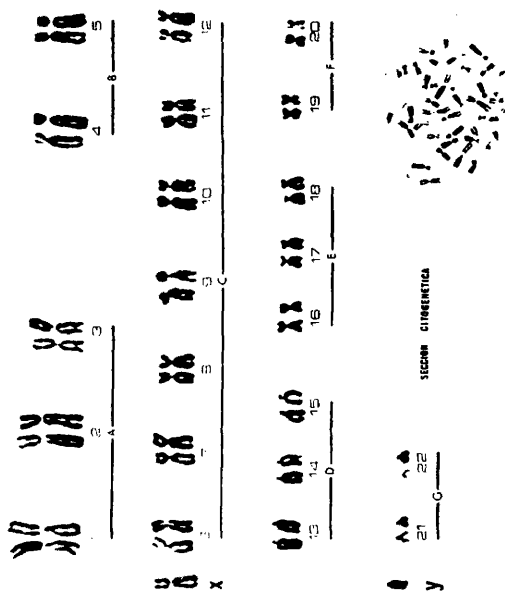


Fig. 1.

6.12.

Caso nº 21 : 45 XY TD/O (13,14)

HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS
 CLÍNICA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
 PUERTO RICO

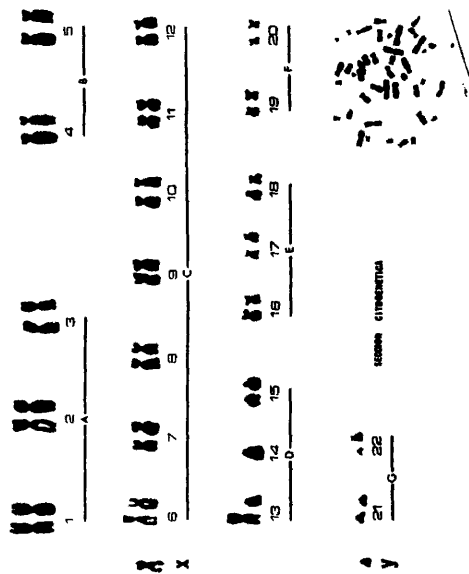


Fig. 2.

54.1

Caso nº 28 : 46 XX con fragilidad en C (q)

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 DE CATARA DE VISTIERIA Y GUINOLUVA
 PLANTA 3 - 2da FLOOR

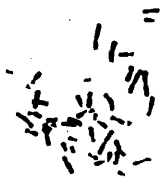
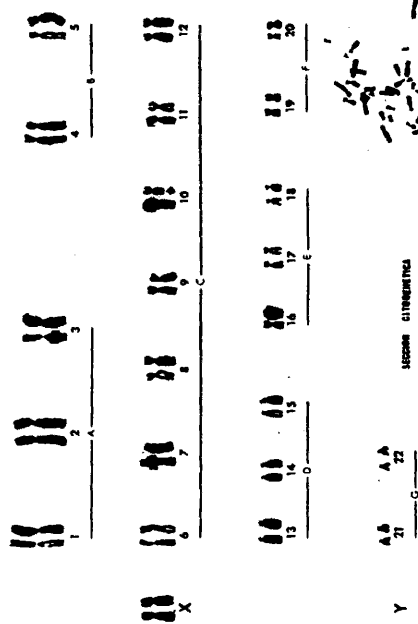


Fig. 3.

61.2

Caso nº 88 : 47 XXY

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 LABORATORIO DE GENETICA
 1975

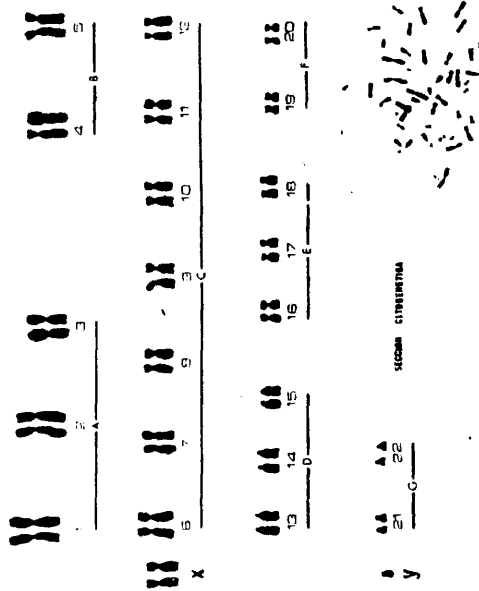


Fig. 4.

65 m

Caso nº 89 : 46 XY GS⁺

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
2. AIDRA 79. MUELAS Y LINGUA
PLANTA 3. ALA NORTE



Fig. 5.

66 m.

Caso nº 90 : 47 XXX

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 INSTITUTO DE MEDICINA
 DE GENETICA

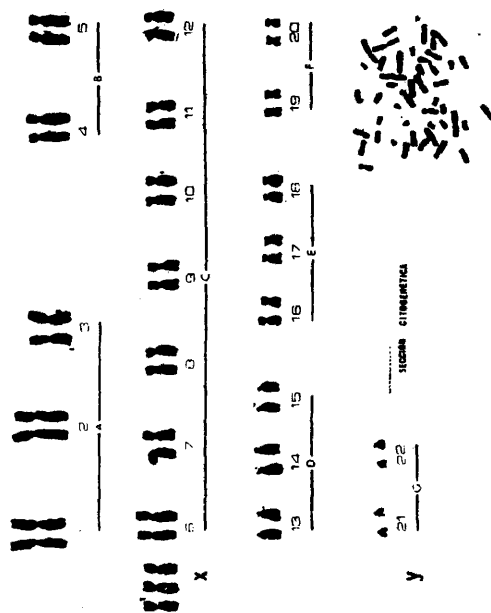


Fig. 6.

61.4

Caso nº 93 : 46 XY + Extramicrocromosoma

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 3 CATEDRA DE ORTODONCIA Y GINGIVOLGIA
 ALABIA S. ALABIA



Fig. 7.

620.

Caso nº 95 : 45 XX TD/D (13,14)

621.

HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS
 E CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
 PLANTA 8. ALA NOROCCIDENTAL

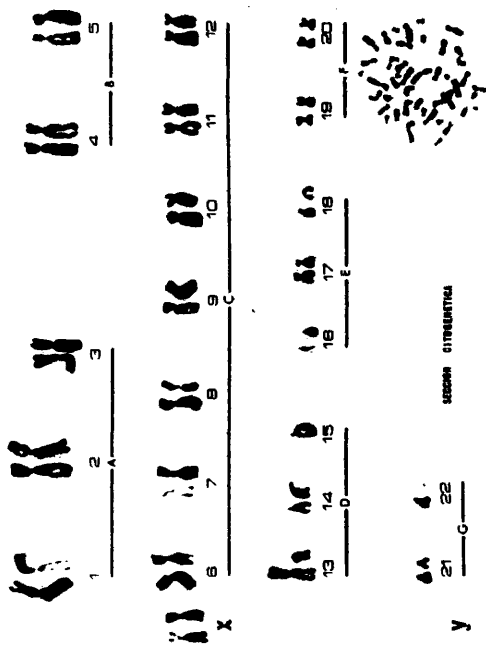


Fig. 8.

67.4

Caso nº 98 : 46 XY con fragilidad en C (q)

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
 PLANTA 3 - ALA SUR



Fig. 9.

Fig. 9.

20 97

Caso nº 163 : 46 XY q⁻

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
 CATEDRA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
 PLACENTA DEL FETO

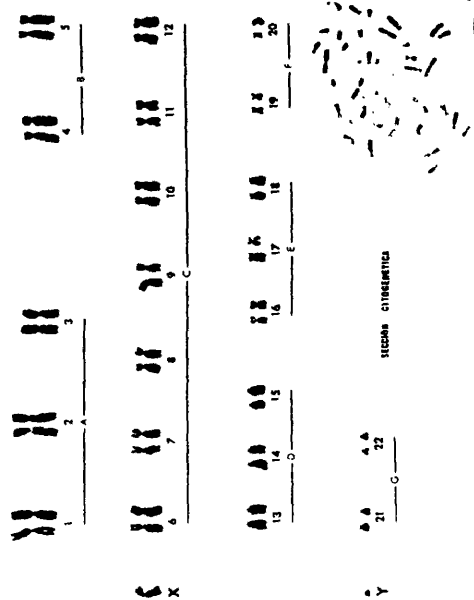


Fig. 10.

71-2

Caso nº 178 : 46 XY 9 q h⁺

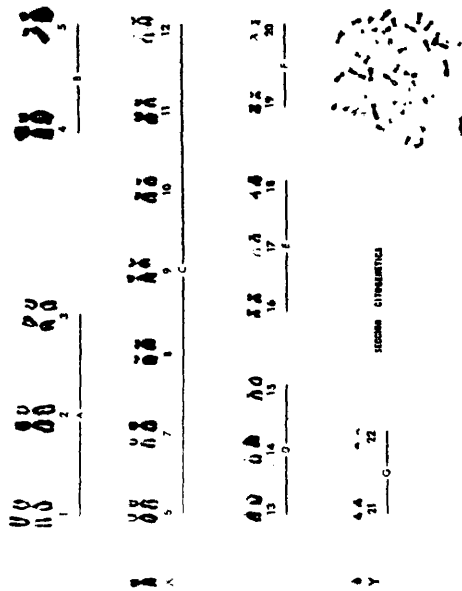


Fig. 11.

- IV. COMENTARIOS Y DISCUSION -
Sobre las alteraciones cromosómi
cas.

IV. COMENTARIOS Y DISCUSION

Las investigaciones que estudian el fracaso en la reproducción (esterilidad e infertilidad) en relación con las anomalías cromosómicas, son bastante numerosas, por eso se hace difícil, sino imposible una revisión completa y síntesis adecuada, tarea que vá más allá de nuestras posibilidades.

Aquí nos limitaremos a exponer estudios acerca de :

- I. Las alteraciones cromosómicas en cultivos de abortos.
- IIa. Las alteraciones cromosómicas en la población; generalidades.
- IIb. Relación entre esterilidad, abortos y alteraciones del cariotipo en parejas.
- IIc. Relación entre infertilidad y alteraciones del cariotipo en varones.
- III. Consejo genético.

I. ALTERACION CROMOSOMICA EN CULTIVOS DE ABORTOS.

Ya en 1966, con ocasión de la Conferencia de Ginebra (43), se refirieron las anomalías en huevos abortivos, resaltando la incidencia de trisomías (41 %), sobre todo del par 16; monosomías (21 %) y triploidías (17 %) (Tabla XXX). Asimismo, se afirmó que alrededor de un 30 % de los abortos, poseían anomalías cromosómicas.

Boué y Lazar (44) en un estudio cromosómico realizado de - 1965 a 1972 en 1500 abortos precoces, encuentran también, una mayor incidencia de trisomías (53,7 %), junto con triploidías (19,9 %) y monosomías (15 %)(Tabla XXXI). Estos autores encontraron además, que en 786 mujeres que habían tenido un embarazo seguido de un aborto con anomalía cromosómi

TABLA XXX

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN HUEVOS ABORTIVOS

Cariotipo	Nº casos
Trisomia A 1	2
" A 2	3
" A 3	2
" B	2
" C	4
" D	9
" E per 16	21
" F	1
" G	19
Total de trisomias	63 (41 %)
Monosomia	32 (21 %)
Triploidia	26 (17 %)
Tetraploidia	8 (5 %)
Mosaicismo	12 (8 %)
Translocaciones	3 (2 %)
Otras	9 (5 %)

TABLA XXXI

CARIOTIPOS ANORMALES EN 1500 ABORTOS

		nº	%
Monosomías	45 X	140	15,3
Trisomías	A +	12	
	B +	6	
	C +	86	
	D +	109	
	E + (16)	172	495 53,7
	F +	7	
	G +	87	
	Dobles	16	
Triploidías		183	19,9
Tetraploidías		57	6,2
Translocaciones		35	3,8
Mosaicos		10	1,1

ca, el riesgo de recurrencia de aborto variaba de 7 % a 40 % en función de los antecedentes obstétricos de la pareja (Tabla XXXII).

También comprobaron experimentalmente en el laboratorio, - el enlentecimiento del ritmo de la multiplicación de las células con anomalías cromosómicas.

Tenemos que hacer notar, que la frecuencia relativa de los diferentes tipos de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos es regularmente similar en estudios hechos en diferentes regiones como lo demuestran los resultados de 4 series de observaciones realizadas por Carr en Canada (1967) (45), Kajii en Suiza (1973) (46), Terkelsen en Dinamarca (1974) (47) y Boue en Francia (1975) (48), en las que se observaron alrededor del 15 % de monosomía X, que junto con trisomías, sobre todo E (par - 16) y triploidias, fueron los hallazgos más frecuentes (Figura 12).

Hamerton (49), coincide en sus resultados con los autores anteriores (Tabla XXXIII) y concibe el aborto espontáneo como un mecanismo selectivo para la eliminación entre 60 % y 100 % de los fetos anormales - cromosómicamente. De este modo, la alta incidencia de anomalías cromosómicas en fetos abortados espontáneamente y en algunas familias en las que han tenido lugar abortos repetidos, sugiere que las aberraciones cromosómicas son significativamente referidas en el fallo reproductivo.

Investigadores como Carr (50, 51, 52, 53), Dhedral (54), - Arakaki (1970) (55) y otros corroboran lo expuesto anteriormente, si bien los porcentajes de anomalías cromosómicas encontrados en abortos espontáneos varían ligeramente, siendo los siguientes : 42 % de trisomías, 24 % de monosomías y 20 % de poliploidias.

La edad de la madre, según los estudios mencionados es un

TABLA XXXII

PRONOSTICO DE UN ABORTO CON ANOMALIA CROMOSOMICA
RIESGO DE RECIDIVA EN FUNCION DE LOS ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Antecedentes obstétricos	Frecuencia de abortos en embarazos ulteriores
Ninguno	13,3 %
Parto unicamente	7,2 %
Parto y abortos	24,5 %
Abortos unicamente y más de 30 años	43,5 %
Conjunto del estudio	16,5 %

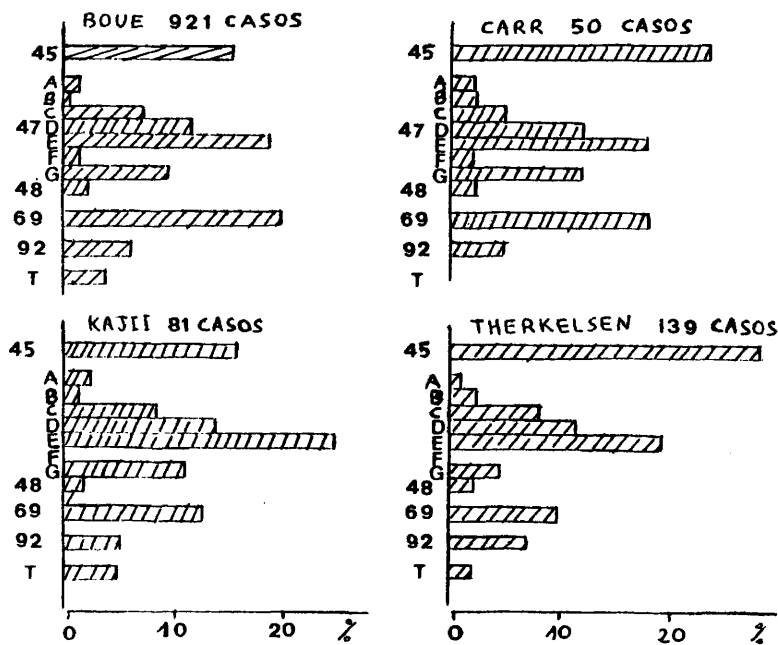


Fig.12.- Frecuencia relativa de los diferentes tipos de anomalías cromosómicas en los abortos espontáneos. Comparación de cuatro estudios.

TABLA XXXIII

FRECUENCIA DE DIFERENTES TIPOS DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS ENCONTRADAS EN :-
ABORTOS ESPONTANEOS.

	Abortos carioti- pados	Carioti- pos anor- males	45X	Antoso- mas tri- sómicos	Triploi- dias	Tetra- ploid- dias.	Mixoploi- dias y otras
Número	1291	322	64	154	53	16	16-19
Proporción total		0,25	0,05	0,119	0,041	0,012	0,027
Proporción anormal		1,00	0,199	0,478	0,165	0,050	0,109

factor influyente, existiendo una verdadera correlación entre la edad materna y las alteraciones cromosómicas en los abortos y siendo estas más frecuentes en los extremos de dicha edad (Fig. 13).

Carr indica además un aumento de productos abortados con triploidia en mujeres que han suspendido en fecha reciente el uso de anti conceptivos orales (56).

Otros autores como Pergament (57), Jacobson (58), Ramos (59) (Tabla XXXIV), Takahara y cols. (60), Kajii y cols. (61) (Tabla XXXV), en estudios realizados sobre anomalías cromosómicas en cultivos de abortos presentan correlación con los trabajos citados anteriormente en cuanto al tipo de anomalías encontradas.

El que un cariotipo no balanceado sea causa de abortos espontáneos, ha sido demostrado como hemos visto, en numerosos estudios citogenéticos de material procedente de abortos, entre los que no podemos olvidar los realizados por Carr (1963) (62), Boué y Boué (1967) (63), Boué y cols. (1976) (64), Hassold y cols. (1978) (65), Geisler y cols. (1978) (66), Kajii y Ferrier (1978) (67), Kotza y Retief (1978) (68), Hassold y Matsuyama (1979) (69). En todos estos estudios las anomalías cromosómicas predominantes fueron cambios numéricos, es decir, trisomías que tuvieron lugar de "novo". El riesgo de recurrencia en estas familias fue de 1-2 % según Galjaard (70).

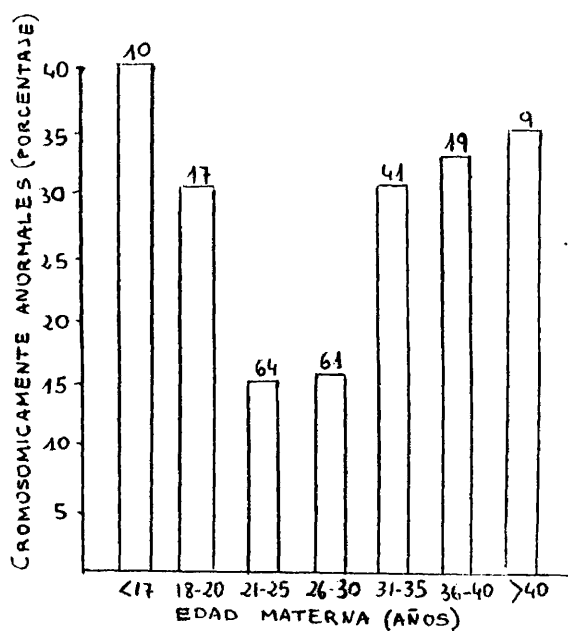


Fig.13.- Frecuencia de anomalías cromosómicas en productos abortados en relación con la edad materna. En la parte superior de las columnas se muestra el número de piezas de cada clase.

TABLA XXXIV

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN CULTIVOS DE ABORTO

Número	Edad	Tiempo de gestación (semanas)	Antecedentes	Tipo de Tejido	Gariotipo
I				Embrión	46 XX
2	38		1 parto nor. 1 aborto	Placenta y restos abortivos	46 XX
3	37		3 partos nor. 1 aborto	Restos abortivos	46 XX
4			1 aborto	Restos abortivos	46 XX
5	43	12	1 aborto	Placenta	46 XX/92 XX
6	29	8	1 aborto	Placenta	46 XY
7	41	12	2 abortos	Restos abortivos	45 XO
8	23	13	Primigesta	Restos abortivos	46 XY
9	31	14	3 abortos	Restos abortivos	46 XY
10				Restos abortivos	46 XX
11	34	10	Primigesta	Embrión	47 XXO
12	23	13	1 parto nor. 3 abortos	Restos abortivos	46 XX
13	27	13	1 aborto	Restos abortivos	46 XX

TABLA XXXV

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN ABORTOS Y EDAD MATERNA

Edad materna	Nº de especímenes cariotipados	Anomalías cromosómicas en abortos
-19	33	2
20-24	180	5
25-29	231	4
30-34	154	6
35-39	93	1
40	37	5
TOTAL	728	23 : 13 trisomías 7 triploidías 2 trasloc.D/D 1 XX q ⁻

IIa. ALTERACION CROMOSOMICA EN LA POBLACION : GENERALIDADES.

La incidencia total de anomalías cromosómicas en la población general, según estadísticas recientes (Nielsen y Gillesen, 1975) (71), 76 por 1000 distribuidas entre un 3,87 por 1000 de anomalías que afectan a los autosomas y un 2,16 por 1000 de las que afectan a los gonosomas (72). En las tablas siguientes, se resumen las cromosomopatías más frecuentes que se han encontrado en ambos grupos (Tablas XXXVI y XXXVII) :

TABLA XXXVI

Incidencia de anomalías cromosómicas autosómicas

Cariotipo	Total	Incidencia por 1000
+13 (D)	3	0,05
+18 (E)	8	0,15
+21 (G)	63	1,15
+Mar	12	0,22
+Mar mosaicos	5	0,09
Delecciones	5	0,09
Inversiones	7	0,13
Translocaciones D/D	43	0,79
D/G	11	0,20
recíprocas	47	0,85
autosómica y		
desequilibradas	6	0,11
Otras	2	0,04
TOTAL	212	3,87

TABLA XXXVII

Incidencia de anomalías cromosómicas sexuales

Cariotipo	Total	Incidencia por 1000
47 XYY	28	0,81
47 XYY, mosaicos	7	0,20
47 XXY	33	0,96
47 XXY, mosaicos	6	0,17
♂ 46 XX	2	0,06
♀ 45 X / 46 XY	1	0,03
46 X inv. (Y)	9	0,26
45 X	2	0,10
45 X mosaicos	6	0,29
47 XXX	20	0,98
47 XXX, mosaicos	4	0,20
Cariotipos anormales	95	2,16
Mosaicos	23	
Hembras	20370	
Varones	34379	
TOTAL	54749	

IIb. RELACION ENTRE ESTERILIDAD, ABORTOS Y ALTERACIONES DEL CARIOTIPO --
EN PAREJAS.

Court Brown (73) calcula que uno de cada 1000 individuos - presenta una reordenación cromosómica de DNA fuera de lo normal, pero que ésto no representa un desequilibrio genético (no hay más o menos DNA), - por lo que se les llama portadores de una cromosomopatía balanceada, el - ejemplo más típico es el de una traslocación total. Estos sujetos al pro- ducir sus gametos, daran lugar a dos tipos de familias diferentes, una -- normal y otra con exceso de material genético. Por eso, en el 50 % de los niños con trisomias (mongolismo) por ejemplo), tienen un padre portador de una cromosomopatía balanceada.

Los sujetos portadores balanceados deben sospecharse y es- tudiar, siempre que haya habido aborto habitual, muerte fetal habitual o fetos malformados. Las anomalías que más frecuentemente se encuentran - son las TRASLOCACIONES TOTALES, como anteriormente señalabamos, le siguen las TRASLOCACIONES PARCIALES y las TRISOMIAS, especialmente de los cromo- somas sexuales.

Independientemente de esta gran patología morfológica, en ocasiones encontramos otra patología menor que no siempre puede aceptarse como factor etiológico, pero que en muchas ocasiones es un hallazgo tan - significativo que puede aceptarse como tal. Nos estamos refiriendo a las RUPTURAS cromosómicas, las cuales pueden dar lugar, a :

a) DELECCIONES, que consiste en la pérdida de una parte - de un cromosoma, al romperse este en un punto de su extensión y perderse la porción rota (porque una partícula de cromosoma sin centrómero para -- guiarla en la división celular, quede fuera del nuevo núcleo en formación y se desintegra en el citoplasma). En otras ocasiones, la parte que se -

rompe puede quedar adherida a otro cromosoma y entonces se dice que lo --
ocurrido es una TRASLOCACION.

b) La asociación de cromosomas especialmente acrocéntricos
que puede dar lugar a la fusión de dos de ellos, originando una TRASLOCA-
CION ROBERTSONIANA, que hemos descrito entre las balanceadas.

c) La existencia de SATELITES prominentes o dobles, que su-
gieren un exceso de DNA.

d) La existencia de un CROMOSOMA EXCESIVAMENTE GRANDE O --
PEQUEÑO que igualmente sugiere un exceso o defecto de material genético.--
(74).

No podemos dejar de mencionar una alteración de la estruc-
tura cromosómica, como es la INVERSION, la cual se produce cuando tiene -
lugar simultáneamente, dos roturas en el mismo cromosoma y el segmento li-
bre gira 180° antes de reinsertarse y separarse. El individuo que es por-
tador de una inversión es normal pero existe el peligro de que los game-
tos producidos por él o ella, sean anormales, debido al crossing-over en
el asa invertida formada durante la meiosis. De ello, puede resultar toda
una variedad de predisposiciones cromosómicas. Los productos anormales de
la concepción pueden abortar pronto durante el embarazo o bien pueden lle-
gar a término.

A continuación reflejamos en la Tabla XL, el porcentaje
de errores cromosómicos encontrados en abortadoras habituales, según los
estudios realizados por diferentes autores (75).

Como vemos en la tabla, la cifra que más se asemeja a la -
que nosotros hemos obtenido en este trabajo (5,88 %) es la dada por Bote-

lla e Izquierdo en 1974 y que es de un 5,5 % (Tabla XL).

En nuestro estudio hemos encontrado 51 mujeres infértiles, (correspondiendo 36 a infertilidad primaria y 15 a infertilidad secundaria), presentando tres de ellas un cariotipo alterado, es decir, el 5,88 % (Tabla XXXIX).

Ya Lucas en 1969 (76), deduce mediante análisis autorradio gráfico la presencia de una traslocación D/D' (15q 15q) en una mujer de 37 años con 13 abortos consecutivos en el curso de 13 años.

Hamerton (77) ha observado también traslocaciones Dq/Dq (so bre todo implicando los cromosomas 13, 14) en abortos habituales y lo mismo Bollero y cols. (1977) (78), los cuales refieren una traslocación homóloga D/D (13, 13).

Así la presencia de tres o más abortos en una mujer en la que se ha investigado la posible existencia de otras causas de aborto recidivante, le sugiere a Siggers (79) la sospecha de que la persona puede ser portadora de una traslocación equilibrada.

Otros autores como Sinet (1973) (80), De La Chapelle (1973) (81), Stenchever (1977) (82), Byrd (1977) (83), Turleau (1979) (84), Stengel-Rutkowski (1979) (85), Hsu y cols. (1979) (86) y Subrt (1980) (87), han encontrado traslocaciones recíprocas en estudios citogenéticos realizados en parejas con fracaso reproductivo, con porcentajes que van desde el 2 % hasta el 17,8 %.

(36)

Sin embargo, Kårsaar y Mikelsear (1973) en parejas con abortos recurrentes espontáneos, solo observaron pequeñas anomalías, mientras que Ward y cols. (1980) (88), no encontraron portadores de trasloca-

TABLA XXXVIII

ALTERACIONES DEL CARIOTIPO EN MUJERES. TIPO DE ALTERACION

Fallo en la reproduc- ción	Cariotipos alterados en mujeres	Casos	%	% r.t.	Observaciones
a) Est. 1ª b) Inf. 1ª	46 XX con fra- gilidad en C(q)	2	40,00	1,00	a) Resto de los - parámetros nor- males b) Curva de gluce- mia y F.O. al.
Est. 1ª	47 XXX	1	20,00	0,50	Función ovárica alterada
Inf. 1ª	45 XX TD/D (13,15) (13,14)	2 1 1	40,00	1,00	a) Sin datos de la F.ovárica y tu- bérica b) Curva de gluce- mia alterada
	TOTAL	5	100,00		

TABLA XXXIX

	Casos %	Cariotipo al. femenino	%	% r.t.
Infertilidad	51 (25,5 %)	3 → 2 trans. ↘ 1 fragil.	5,88 → 3,92 ↘ 1,96	1,50 → 1,00 ↘ 0,50
Esterilidad	149 (74,5 %)	2 → 1 trisom. ↘ 1 fragil.	1,34 → 0,67 ↘ 0,67	1,00 → 0,50 ↘ 0,50
TOTAL	200	5		2,50

TABLA XL

INCIDENCIA DE ERRORES CROMOSOMICOS EN ABORTADORAS HABITUALES

Autor	Año	Casos estudiados	Errores cromosómicos	%
Rowley y cols.	1963	20	1	3,3
Wingate	1965	22	5	22,7
McKey y cols.	1967	40	2	5,0
Shew	1967	60	1	1,6
Bishun y cols.	1968	27	3	11,1
Pergament	1968	82	6	7,3
Stenchever	1968	46	1	1,3
Kadotani y cols.	1969	142	8	5,6
Wilson y cols.	1971	100	10	10,0
Stenchever y cols.	1971	62	3	4,8
Khudr	1974	14	4	28,5
Izquierdo y Botella	1974	18	1	5,5
TOTAL DE CASOS	1963-1974	643	45	6,9

ciones reciprocas en los estudios realizados.

Nosotros hemos hallado dos mujeres con traslocaciones D/D (45 XX T D/D), las cuales tenían antecedentes de dos y tres abortos respectivamente, (infertilidad primaria), lo cual supone un 1 % respecto al total de casos estudiados (Tabla XXXVIII) y es algo inferior a los porcentajes referidos anteriormente por otros investigadores.

Otro de nuestros hallazgos fue una triplo hembra : 47 XXX (esterilidad primaria), lo cual representó un 0,50 % (Tabla XXXVIII).

Mameli y cols. (1978) (89) realizaron estudios cromosómicos en una pareja con historia de abortos recurrentes en una mujer (5 - - abortos), encontrando una traslocación Robertsoniana en el marido que presentó 45 XY rob (22,22). De ello se dedujo que los fetos de portadores de una traslocación robertsoniana 22,22 abortan espontáneamente a causa del severo afecto que ejerce sobre el cigoto la inevitable monosomía o trisomía.

En este orden de cosas, Maeda y Ohno (1976) (90), tuvieron la oportunidad de cultivar tejido embrionario procedente de un aborto de un portador de una traslocación 22,22, encontrando que el cariotipo del feto fue trisómico para 22q y sugirieron que este tipo de trisomía no era compatible con la vida.

Sin embargo, hay autores que opinan lo contrario como Pérez Castillo y cols. (1975) (91), los cuales han referido abundantes trisomías 22 en recién nacidos y esto enseña que algunos embriones con trisomía 22, llegan a término y pueden sobrevivir por un tiempo considerable. Ioan y cols. (1978) (92), investigaron 100 parejas cuyas mujeres habían tenido múltiples abortos espontáneos, encontrando tres mujeres con mosai-

co 45 XO / 46 XX y señalaron el hecho de que estas mujeres corrían un riesgo aumentado de abortos o de tener hijos con síndrome de Turner.

Shabtai y cols. (1980) (93) refieren cuatro familias donde fue segregado un cromosoma 16 con zonas frágiles y en las cuales se presentaron problemas como infertilidad, abortos, malformaciones y aneuploidia. Se considera la hipótesis de que este sitio frágil es una zona de modificación viral (o integración).

En nuestro estudio encontramos dos mujeres (una con esterilidad primaria y otra con infertilidad primaria : dos abortos), que presentaron fragilidad cromosómica en los brazos largos (q) de los cromosomas correspondientes al grupo C, lo cual supuso una incidencia del 1 % (Tabla XXXVIII).

II c. RELACION ENTRE INFERTILIDAD Y ALTERACIONES DEL CARIOTIPO EN VARONES

Se ha creído generalmente que en la mayoría de las parejas infértiles, el defecto residía en la esfera genital femenina. Se puede -- ahora confirmar sin embargo, que en el 50 % de estas parejas el hombre es igualmente responsable de infertilidad (94). Los problemas relacionados -- con la fertilidad y por lo tanto también con la esterilidad masculina han aumentado tanto en magnitud, que en medicina moderna ellos ocupan un programa independiente implicando la específica colaboración de urólogos, en docrinólogos, inmunopatólogos y también genetistas ya que es probable que las aberraciones cromosómicas interfieren adversamente con la gametogénesis masculina y puedan así reducir significativamente el número de espermatozoides haploides balanceados útiles en el eyaculado seminal.

Consecuentemente la concepción puede ser difícil o imposible de lograr, o el concepto puede ser genéticamente no balanceado con el resultado de pérdida fetal o de una prole deficiente congenitamente.

Diversas translocaciones recíprocas, así como cromosomas sexuales alterados estructuralmente, aberraciones numéricas en los cromosomas sexuales y cromosomas marcadores supernumerarios, han sido descubiertos en diferentes series de varones infértiles investigados por Kere-dith y cols. (95), Chandley (1970) (96), Philip y cols. (1970) (97), Hulten y cols. (1970) (98) y Dutrillaux y cols. (1971) (99).

Entre varones afectados de infertilidad, la incidencia de translocaciones D/D es significativamente más alta que el 1 : 1000-2000 -- (0,1 %), estimado en la población general adulta por Court Brow (100); y autores como Palmer (101) afirman que los varones portadores de translocaciones 13,14 corren un riesgo muy alto de infertilidad debido a enoma-- lías cualitativas y/o cuantitativas en el semen.

Nosotros sin embargo, no hemos observado dicha relación en el estudio realizado pues el hallazgo de un varón portador de una translocación 13,14 no fue acompañado por alteraciones en la medida de su IBC, - el cual fue superior a 2, y por tanto normal (Tabla XLI)

Otros autores como Hulten y Lindstein (1970) (102), Kjessler (1966) (103), De Kretser y cols. (1972) (104), Wilson (1971) (105), - Fraccaro y cols. (1973) (106), Micic y cols. (1980) (107), también corroboran con sus estudios la presencia de translocaciones D/D (especialmente 13,14) en varones afectados de infertilidad, dando porcentajes que van -- desde .1,48 a 4,34 %.

Sin embargo, Mac Ilree y cols. (108), no encontraron ninguna translocación en estudios cromosómicos en células testiculares de 50 - varones subfértiles.

Kjessler en una serie de informes (109, 110, 111, 112), -- describe varias aberraciones cromosómicas sexuales, así como reordenaciones estructurales autosómicas y cromosomas marcadores supernumerarios, en alrededor del 6 % de 1363 varones de matrimonios estériles, descubriendo que el 6,6 % tenían una anomalía cromosómica grande (90 pacientes), el -- 0,7 % (9 pacientes) tuvieron una peculiaridad cromosómica y el 92,7 % - - (1264 pacientes) presentaron un cariotipo aparentemente normal : 46 XY -- (Tabla XLII).

En nuestro estudio los porcentajes de cariotipos alterados en varones representaron el 13,50 %, mientras que los normales dieron una cifra del 86,50 % (Tabla XLIII).

Kjessler encontró que de los 90 pacientes que exhibieron cromosomas anormales, el 77,8 % ⁽ⁿ⁼⁷⁰⁾ poseían anomalías de los cromosomas sexuales

TABLA XLI

ALTERACION DE CARIOTIPO EN VARONES. TIPO DE ALTERACION DISTRIBUIDO SEGUN -
LA MEDIDA DEL IBC.

Cariotipos al. en varones	I.B.C.					Total	%	% r.t.
	Sin datos	<1	0	1-2	>2			
46 XY q ⁺		5	1	4	7	17	62,96	8,50
46 XY q ⁻	1	1			2	4	14,81	2,00
46 XY GS ⁺	1					1	3,70	0,50
46 XY +Extremi crocromosoma					1	1	3,70	0,50
46 XY con rotu ras en C (q)	1					1	3,70	0,50
46 XY 9 q h ⁺		1				1	3,70	0,50
45 XY TD/D (13,14)					1	1	3,70	0,50
47 XXY			1			1	3,70	0,50
TOTAL	3	7	2	4	11	27	100,00	

TABLA XLII

CONCENTRACION DE ESPERMA Y CONSTITUCION CROMOSOMICA EN 1363 VARONES PERTENECIENTES A PAREJAS ESTERILES.

Promedio de la (c) de esperma en mil por mil	Nº de pacien- tes de cada -- clase de esper ma	Cariotipo normal en varones 46 XY	Cariotipos abe- rrantes			Peculiar_i dades cro mosómicas Nº pacient.
			Nº de pac.	%	%to tal	
0	222	174	48	21,6	53,3	-
-1	105	91	13	12,4	14,4	1
1-10	229	217	9	3,9	10,0	3
11-20	215	208	6	2,8	6,7	1
21-40	270	262	6	2,2	6,7	2
41	322	312	8	2,5	8,9	2
TOTAL	1363	1264	90	6,6	100	9

TABLA XLIII

CLASIFICACION GENERAL DE LAS 200 PAREJAS SEGUN SU CARIOTIPO

Casos	Cariotipos normales	%	Cariotipos alterados	%
200 masculinos	173	86,50	27	13,50
200 femeninos	195	97,50	5	2,50
TOTAL (400)	368	92,00	32	8,00

les (Tabla XLIV), destacando un 2,53 % (referido a 1363 varones) de síndrome de Klinefelter : 47 XXY.

Comparando estos resultados con los de nuestro estudio de 200 varones de matrimonios estériles, hemos encontrado un porcentaje con cariotipo 47 XXY, algo menor (0,50 %) que el referido por Kjesler. (Tabla XLI).

Las aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales son el tipo más común de irregularidades que parezca conducir a subfertilidad o esterilidad severa (Tabla XLIV). Sin embargo, no todas las aberraciones numéricas parecen afectar la espermatogénesis. La presencia de un cromosoma X extra indica invariablemente una más seria inhibición de la gametogénesis, aunque ocasionalmente puedan ser encontrados espermatozoos sencillos en los tubos seminíferos o aun en el eyaculado.

También dentro de los 90 pacientes con cariotipos aberrantes, Kjesler encontró el 17,8 % (n = 16) con diversas irregularidades autosómicas, entre las que cabe destacar un 0,95 % de translocaciones (respecto a los 1363 varones), donde el mayor número correspondió a las translocaciones D/D (0,73 %) (Tabla XLV), lo cual da porcentajes algo inferiores a los expresados anteriormente por otros autores.

Nosotros hemos encontrado solamente un caso de un varón portador de translocaciones D/D (13,14) afectado de infertilidad, lo que supone un 0,50 % respecto a los 200 casos revisados (Tabla XLI), y se acerca bastante a la cifra dada por Kjesler.

Finalmente, Kjesler dentro de los 90 pacientes con anomalías cromosómicas, refirió cuatro pacientes (4,4 %) con cromosomas marcadores supernumerarios de origen y significación desconocida (Tabla XLVI),

TABLA XLIV

ABERRACIONES CROMOSOMICAS SEXUALES Y CALCULO DE ESPERMA EN 70 VARONES SIN HIJOS

Tipo de aberración cromosómica sexual	Distribución de los pacientes con cariotipos aberrantes dentro de las diferentes clases de espermias calculados (en mill por ml.).						Total
	0	-1	1-10	11-20	21-40	41	
XXY	31	3	-	-	-	-	34
XY/XXY	12	7	1	-	-	-	20
X0/XX/XXY	1	-	-	-	-	2	3
X0/XY/XXY	-	-	-	-	-	1	1
X0/XY	1	1	1	-	3	4	10
X0/XX/XX/XXX	1	-	-	-	-	-	1
XXY	-	-	-	1	-	-	1
TOTAL	46	11	2	1	3	7	70

TABLA XLV

ABERRACIONES ANTOSOMICAS Y CALCULO DE ESPERMA EN 16 VARONES SIN HIJOS.

Cariotipo	Distribución de los pacientes con cariotipos aberrantes dentro de las diferentes clases de espermias calculados (en mill por ml.)							
	0	1	1-10	11-20	21-40	41	Total	% r.t.
45 XY, -D,-D,+ t(Dq Dq)	-	1	5	2	2	-	10	0,73
45 XY, -D,-B + t(Dq Gq)	-	-	-	1	-	-	1	
45 XY, t(Dq ⁻ , 18p ⁺)	-	1	-	-	-	-	1	
46 XY, t(Aq ⁺ , Cq ⁻)	-	-	-	1	-	-	1	
46 XY, Dq ⁻ (1t)	-	-	-	-	-	1	1	
46 XY, Dp ⁺	1	-	-	-	-	-	1	
46 XY/46 XY, Er	-	-	1	-	-	-	1	
TOTAL	1	2	6	4	2	1	16	

TABLA XLVI

CROMOSOMAS SUPERNUMERARIOS Y ESPERMA CALCULADO EN 4 VARONES SIN HIJOS

Cariotipo	Distribución de los pacientes con cariotipos aberrantes dentro de las diferentes clases de espermatozoides calculado (en mill por ml.)						Total
	0	1	1-10	11-20	21-40	41	
47 XY, mar ⁺	1	-	-	1	-	-	2
47 XY, mar (ps qs) ⁺	-	-	1	-	1	-	2
TOTAL	1	-	1	1	1	-	4

dos de los cuales tenían satélites en ambos brazos del extracromosoma. Uno de los pacientes tuvo pérdidas fetales en las cuatro concepciones de las que fue el padre, y su esposa no presentó patología pélvica alguna. Sin embargo, la fertilidad en semejante portador, ha sido descrita recientemente por Kasdan y cols. (113).

Van Wijck y cols. (1962) (114) y Makino (1964) (115) han referido variaciones "extreme" en la longitud del cromosoma Y en hombres infértiles.

Nosotros también hemos encontrado este tipo de alteración, la cual se presentó en 21 varones (10,50 %), 17 de los cuales presentaron un aumento de los brazos largos del cromosoma Y (46 XY q⁺), representando un 8,50 % (respecto a los 200 casos estudiados), y en los otros cuatro observamos una disminución en los brazos largos del cromosoma Y (46 XY q⁻) lo que representa un 2 % (Tabla XLI).

Otros hallazgos que observamos fueron los siguientes : presencia de satélites aumentados en G (46 XY Gs⁺) (un caso); existencia de un extramicrocromosoma (46 XY + Ext) (un caso); fragilidad en los brazos largos de los cromosomas del grupo C (46 XY con roturas en C(q) (un caso); y constricción segunda en los brazos largos del cromosoma 9 del grupo C - (46 XY9q h⁺) (un caso). Todas ellas se dieron en la misma proporción y con un porcentaje del 0,50 % respecto al total (Tabla XLI).

Estas investigaciones y otras similares, han suministrado la evidencia de que las irregularidades cromosómicas pueden perjudicar la espermatogénesis con una reducción eventual del número de gametos balanceados eficaces en el eyaculado.

Por otro lado investigaciones genéticas en parejas con fe-

llo reproductivo revelan altas incidencias de anomalías estructurales. Su temprana detección es de gran importancia especialmente ahora, cuando es posible un diagnóstico prenatal. Un hallazgo positivo citogenético puede mostrar la causa de la infertilidad antes de que sean realizados exámenes clínicos más complicados.

TABLA XLVII

CARIOTIPO ALTERADO EN MUJERES Y VARONES ESTERILES E INFERTILES CON RELACION AL CONYUGE.

	Edad	Fallo en la reproducción	Cariotipo anormal como alteración única	Observaciones y edad
1 MUJER	29	Esteril 1ª	46 XX con fragilidad en 12 C (q)	Varon normal : 31 años
15 VARONES	28	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	Mujer normal - 30 años
	26	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	Mujer normal - 23 años
	26	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	Mujer normal - 24 años
	39	Esteril 2ª	46 XY q ⁺	(C.G.) Mujer alterada 34 años
	48	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(F.O. C.G.) Mujer alterada 40 años
	34	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(F.O. C.G.) Mujer alterada 30 años
	39	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(C.G.) Mujer alterada 38 años
	24	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(F.O.) Mujer alterada 23 años
	37	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(F.O. F.T. C.G.) Mujer alterada 35 años
	29	Infertil 1ª	46 XY q ⁺	(F.O. C.G.) Mujer alterada 27 años
	34	Esteril 1ª	46 XY q ⁺	(F.O. C.G. F.T.) Mujer alterada 30 años
	26	Esteril 1ª	46 XY q ⁻	(F.O.) Mujer alterada 24 años
	31	Esteril 1ª	46 XY q ⁻	(F.O.) Mujer alterada 29 años
	24	Esteril 1ª	46 XY + extramicrocromosómico	(F.O. C.G.) Mujer alterada 24 años
	31	Infertil 2ª	45 XY TD/D (13,14)	(F.O. C.G.) Mujer alterada 27 años

III. CONSEJO GENETICO

El comité de expertos en Genética Humana de la O.M.S. establecido en 1969, que por lo menos el 4 % de todos los individuos nacidos vivos sufren una condición parcial o totalmente genética y podrían beneficiarse del consejo genético; por lo menos el 1 % de todos los niños tienen una anomalía cromosómica importante. Ya en 1962 otro comité científico de las Naciones Unidas sobre los efectos de las radiaciones atómicas llegó a la conclusión de que el 6 % de todos los niños nacidos vivos tienen o tendrán más tarde una anomalía o enfermedad atribuible parcial o totalmente a factores genéticos.

Los datos publicados por Stevenson en Irlanda del Norte en 1969, recalcan también la gran importancia de las enfermedades genéticas para el médico y para las organizaciones sanitarias : el 6 % de todas las consultas hechas a un médico general y el 8 % de las hechas a un especialista lo fueron por pacientes que sufrían enfermedades genéticas, estos pacientes ocupaban el 26 % de todas las camas hospitalarias. (116).

La National Foundation (117) publica una relación anual de servicios de genética mundiales, que en su edición de 1974 anota cerca de 900. Estos centros están encargados de informar a los padres acerca de su futura descendencia. Por otro lado las unidades de genética médica también proporcionan servicios diagnósticos, tales como análisis cromosómicos, reconocimiento del síndrome y test bioquímicos relacionados con los errores congénitos del metabolismo.

Para Sly (118) el consejo genético es la redacción de un informe profesional concerniente a la importancia, implicaciones y alternativas de aparición de un trastorno hereditario que tiene una familia.

Fraser (119) afirma que el consejo genético es mucho más - complejo, definiéndolo como un proceso de comunicación que trata de los - problemas humanos que se presentan con la aparición o riesgo de aparición de un trastorno genético en una familia.

Leonard, Chase y Chile (120) aseguran que la evolución de la técnica del consejo genético y el resultado del mismo no han estado en la línea principal de la investigación. Estos autores y otros establecen que el consejo genético es Medicina Preventiva, pero el consejo genético es más que esto, es parte también de Medicina Psicológica.

Neel (121) sugiere que la herencia únicamente puede dar lugar al 20 % de todos los defectos congénitos, el 10 % achacable a aberraciones cromosómicas y un 10 % también a infecciones víricas. En el 60 % - restante la etiología es desconocida.

De acuerdo con Stevenson (122) la incidencia de malformaciones congénitas es del 20 % (2 %) (Tabla XLVIII):

TABLA XLVIII

Componentes genéticos y ambientales de las malformaciones congénitas (123)

Grupo de rasgos	Frecuencia por - 1000 nacimientos	Riesgo aproximado por grupos
Malformaciones de etiología compleja genética y ambiental	20	5 %
Malformaciones debidas a la sustitución de un gen único	5	25-50 %
Trastornos asociados con aberración cromosómica	4	1 %
Rasgos genéticos únicos que determinan enfermedad	8	25-50 %
Trastornos comunes con componente genético en su etiología	10	5 %

De los trastornos asociados con aberración o alteración cromosómica poco puede esperarse de su prevención porque el riesgo de aparición no está incrementado, excepto para las traslocaciones en las cuales uno de los padres es un portador balanceado, o cuando la edad de los mismos es mayor de los 38 años.

Cuando se encuentra una delección, o hay evidencia citológica de una duplicación es cuando la explicación puede ser que el niño tuvo una translocación no balanceada, y entonces los cromosomas de los padres deben ser examinados para excluir la posibilidad de que uno de ellos sea un portador traslocado balanceado. También cuando la mujer tuvo dos abortos y ciertamente cuando ha tenido tres o más, en ella y en su marido deben realizarse estudios cromosómicos para conocer si uno de los dos es un translocado balanceado.

El asesoramiento genético va dirigido a individuos humanos por lo cual la comunicación a los mismos de las determinaciones exactas y la evaluación de las causas son decisivas para la efectividad del consejo. El hombre no puede ser reducido a fórmulas científicas y ningún acúmulo de factores científicos puede compensar la ausencia del contacto humano.

Aunque el cálculo del riesgo de padecer la enfermedad es en sí meramente científico, el consejo resultante es una actitud médica terapéutica de gran trascendencia. Por ejemplo, la comunicación que indique que uno de los conyuges tiene que ser considerado como trasmisor de un gen anormal, es apropiado para desencadenar graves sentimientos de culpabilidad. Lo mejor para contrarrestar este efecto perjudicial es la explicación clara y exacta sobre la importancia de la distribución al azar de las enfermedades hereditarias.

Las personas que consultan al facultativo deben entender -

que las leyes al azar son decisivas para la presencia de varios genes en un gameto, así como la fecundación del gameto también está sometida a estas leyes. Nadie puede escoger los genes que hereda de sus antecesores, - así como tampoco puede actuar sobre la mutación de la masa hereditaria, que es un accidente.

Muchos consejeros opinan que la consulta genética debe limitarse a facilitar los datos de riesgo de enfermedad en los niños que han de nacer, para que el consultante los tome como base de su decisión. Fuhrmann (124) considera también que la decisión definitiva debe dejarse en manos de los interesados, pero no cree, que como persona consultada, puede librarse del todo de esta responsabilidad. El mismo modo de la exposición del problema influirá sobre la decisión, y esta exposición estará influida por nuestra opinión personal.

Las anomalías congénitas y los trastornos hereditarios han adquirido importancia creciente y se pide al médico con frecuencia cada vez mayor que brinde orientación y consejo en cuanto a problemas genéticos. Dichos problemas pueden comprender la conveniencia de matrimonios entre primos, desarrollo sexual tardío o anormal, aborto recurrente, y en especial de los peligros de que aparezcan las enfermedades hereditarias.

El consejero genético, al cual acude una pareja en busca de orientación, debe hacer un diagnóstico exacto con base en los resultados de la exploración clínica y los datos de investigaciones importantes del laboratorio. Comentará a continuación el pronóstico y la disponibilidad y utilidad de posibles tratamientos. Precisaré, después los peligros de reaparición del trastorno, explicando las consecuencias genéticas, disipando los sentimientos de culpa y ayudando a los padres a tomar una decisión (Tabla XLIX) :

Procesos del Consejo Genético :

- Valoración del diagnóstico
- Arbol Genealógico
- Cálculo del riesgo de aparición
 - Diagnóstico exacto
 - Arbol genealógico detallado
 - Revisión del caso en la literatura
- Ayuda a la familia para tomar decisiones
- Eventual consejo a los parientes.

De este modo, la estimación de los peligros de recidiva, -- aunque importantes, constituyen solo un aspecto de la orientación genética. Queda a la voluntad de los progenitores decidir si acepta o no los riesgos.

Desde el punto de vista de calcular los riesgos de recidiva de un trastorno o la probabilidad de ser afectado, que equivale a lo mismo, las enfermedades hereditarias pueden dividirse en dos grupos. En el primer grupo el mecanismo de herencia sencillo (dominante autosómico, recesivo autosómico o ligado al X) y peligros de recidiva se calculan fácilmente, aunque casi todas estas enfermedades son raras. En el segundo grupo es indudable que la herencia participa de manera importante en la etiología del problema, pero el trastorno no se hereda por algún mecanismo simple y los riesgos de reaparición se obtienen de observaciones sobre la frecuencia de la enfermedad entre parientes de las personas afectadas (riesgos empíricos). Este último grupo incluye muchas enfermedades comunes. Los peligros de recurrencia en el primer grupo son elevados en tanto que suelen ser pequeños en el segundo grupo. Por fortuna los peligros de recidiva suelen ser pequeños en problemas en los cuales los riesgos son más difíciles de estimar.



En estas alteraciones que se heredan por mecanismos simples es importante recordar que la probabilidad no tiene memoria. Por ejemplo, si el padre o la madre son heterocigotos para el mismo gen recesivo, la --

probabilidad de procrear un hijo atacado es de uno en cuatro con cada embarazo, cosa válida independientemente de si se ha procreado cualquier otro hijo afectado.

Cuando se comenta la probabilidad de que una persona sea afectada, por lo regular se conoce como la probabilidad previa, esto es la probabilidad basada en nuestro conocimiento de los antecedentes de la persona. Sin embargo, debemos señalar que las estimaciones más precisas de las posibilidades de reaparición podrán hacerse también al tomar en consideración la llamada probabilidad condicional, o sea la probabilidad de las personas que puedan ser afectadas (o portadoras). Es posible calcular en base a las anteriores, la probabilidad conjunta, que es el producto de las probabilidades previas y condicionales y por último, la probabilidad posterior o relativa, que es la probabilidad combinada de sufrir el ataque (o ser portador) dividido por la probabilidad combinada de no ser atacado, más la probabilidad combinada de serlo.

Cuando se comprueba que los progenitores son portadores de un gen mutante nocivo o una anomalía cromosómica, su decisión de procrear o no más hijos es influida por la gravedad de la anomalía, si existe algún tratamiento eficaz, el peligro real, sus actitudes religiosas, estado socioeconómico y educación.

Cabe advertir, que los riesgos de aparición de enfermedades hereditarias varía notablemente incluso a 100 por 100 en el caso de progenitores homocigotos para el mismo gen recesivo, hasta 2 por 100 en algunas anomalías congénitas. Por esta razón, convendría preguntar : ¿Qué es un riesgo aceptable?. Es difícil dar una respuesta simple a esta pregunta pues en gran parte dependerá de la gravedad del trastorno. Así el riesgo de 50 % de presentar sindactilia, puede ser aceptable, pero algunas personas aprecian que un riesgo de 4 % es inaceptable en un trastor

no como la espina bífida. A veces es consolador saber que un 2 % de todos los neonatos vivos tienen alguna anomalía y que muchos padres desean aceptar un riesgo de 10 % o menos. Después de todo, esto significa que -- existe la posibilidad de 90 % o más de que sus hijos no sean afectados.

La decisión de procrear más hijos queda al arbitrio de los progenitores. El genetista médico simplemente explica los riesgos y hace todo esfuerzo para disipar sentimientos de culpa que pudiera tener la pareja. Sin embargo, en un estudio (Carter, 1970), en promedio, una tercera parte de las familias en gran riesgo planearon tener más hijos después de orientación genética a pesar de los peligros que entraña procrearlos. Ello sugiere que posiblemente el consejero genético, cuando menos en el caso -- de graves problemas genéticos con elevado riesgo de reaparición, debe -- sentirse obligado a algo más que explicar simplemente los riesgos y sugerir que sería conveniente limitar la familia. Aún más, estudios de vigencia reciente indican que los padres son influidos no tanto por la carga -- de tener un hijo afectado en la familia como por los riesgos reales de -- que aparezcan los riesgos en otros hijos (Emery y cols. 1973) y, por estas razones, también es importante comentar con ellas el pronóstico y tratamiento en caso de que exista alguno.

Bochkov (125), en una evaluación de consultas genéticas -- realizada en Rusia en el Servicio de Salud Pública establece la siguiente división : el 45,4 % correspondieron a enfermedades cromosómicas y malformaciones congénitas, un 15,4 % a enfermedades monogénicas, 14,6 % a enfermedades con predisposición hereditaria, 11,5 % a repetidos abortos e infertilidad y otras a 13,1 %.

Finlandia junto con Noruega y Rusia (126) son los países -- europeos donde el número de centros que suministran servicios de Consejo Genético es mayor.

116

- VI. CONCLUSIONES -

VI. CONCLUSIONES

1º. Hemos estudiado el cariotipo de 51 casos de Infertilidad y 149 de Esterilidad, lo que supone que el 25,5 % de nuestro material está compuesto por mujeres que quedaron embarazadas, pero no llevaron su embarazo a término, y el 74,5 % del material, por mujeres que no quedaron nunca embarazadas.

Las edades oscilaron entre 19 y 42 años para las mujeres, y 22 y 48 años para los varones.

2º. En 96 casos se presentó la función ovárica alterada -- (48 % r.t.) siendo esta en 48 de ellos la única causa objetivable de esterilidad, mientras que en la otra mitad se presentó asociada a otras alteraciones.

La insuficiencia progesterona (24 % r.t.) fue junto con el ciclo anovulatorio (22,5 %) la alteración más común.

3º. 26 casos tuvieron alteraciones en la función tubárica (insuflección negativa), lo cual supuso un 13 % r.t.

La función tubárica se presentó como única causa de esterilidad en 6 casos y asociada a otras alteraciones en 20 casos.

4º. Encontramos 87 casos cuya curva de glucemia era anormal (43,5 % r.t.) dentro de los cuales hubo 53 en los que se dio como causa asociada y 34 en los que no apreciamos ningún otro tipo de alteración.

5º. En 53 varones, el IBC no tuvo valores normales (26,50 % r.t.). De ellos 44 presentaron como único parámetro alterado la medida -- del IBC, mientras que en 9 se dió asociado a alteraciones en el cariotipo. Los datos que obtuvimos segun que el valor del IBC fuese 0, inferior a 1, entre 1-2 y superior a 2, nos dieron pie a clasificarlos como sigue :

5,5 % con esterilidad absoluta. Dentro de ellos incluimos un síndrome de Klinefelter (47 XXY) y un varon con -- cariotipo 46 XY q⁺.

21 % subfértiles.

16,5 % con fertilidad mediana	} 64,5 % fértiles
48 % con fertilidad alta	

6º. Hemos encontrado anomalías en el cariotipo en 5 mujeres (2,5 % r.t.) presentándose como única causa de esterilidad en un solo caso, mientras que en los otros 4, se dió asociada a otras alteraciones.

Observamos solamente una mujer (29 años), que presentó como única causa de esterilidad (esterilidad primaria), un cariotipo que -- fue : 46 XX con fragilidad en C (q), siendo los parámetros analizados en su conyugue normales, y la edad de este de 31 años.

Los otros casos con cariotipo alterado fueron : una mujer con trisomia X y 47 XXX (esterilidad primaria) y cuya función ovárica estaba alterada; dos mujeres (infertilidad primaria) con traslocación D/D, una de ellas con curva de glucemia alterada (t D/D 13,14) y la otra sin -- datos objetivables de la función ovárica y tubérica (t D/D 13,15); y por último una mujer (infertilidad primaria) con fragilidad en los brazos largos de los cromosomas del grupo C y cuya curva de glucemia y función ovárica presentaron alteraciones.

Hubo pues : 1 % con fragilidad cromosomica en C (q).

1 % con traslocación D/D : 45 XX T D/D.

0,5 % con trisomía X : 47 XXX.

7º. Hemos de resaltar el que la incidencia de cariotipos - anormales fuese superior en mujeres infértiles : 5,88 %, que en estériles: 1,34 %.

8º. Encontramos alteraciones en el cariotipo en 27 varones, lo cual representó un 13,50 % r.t. En 9 de ellos esta alteración se dió asociada con un IBC inferior a lo normal; en 3 no tuvimos datos de su IBC y en 15, la alteración en el cariotipo fue la única objetivable, ya - que estos varones poseían valores de IBC normales.

9º. La alteración en el cariotipo asociada a un IBC anormal (9 casos de nuestro estudio), nos lleva junto con otras investigaciones revisadas, a poner de manifiesto el que la presencia de irregularidades cromosómicas pueden perjudicar la espermatogénesis, al reducir eventualmente el número de gametos balanceados eficaces en el eyaculado. Nosotros hemos referido un síndrome de Klinefelter dentro de nuestro estudio, cuya esterilidad es manifiesta al tener ausencia de espermatozoides (azoospermia) y un 46 XY q⁺ también con azoospermia.

10º. Las alteraciones cromosómicas encontradas en los 15 varones, cuyo IBC presentó valores normales fueron :

en 11 casos (5,5 % r.t.) aumento de los brazos largos del - cromosoma Y.

en 2 casos (1 % r.t.) disminución de los brazos largos -

del cromosoma Y.

en 1 caso (0,5 % r.t.) presencia de un extramicrocromosoma.

en 1 caso (0,5 % r.t.) existencia de una T D/D (13,14).

11. De los 16 varones con cariotipo alterado como única -- causa probable de su esterilidad, solamente 3 (1,5 % r.t.) cuyo cariotipo fue 46 XY q⁺, tuvieron conyuges en los que la serie de exploraciones realizadas dió resultados normales.

12. Debido al limitado número de casos revisados en este -- trabajo (200 parejas) y teniendo en cuenta que el % de anomalías encontradas en el cariotipo (2,5 % para las mujeres y 13,5 % para los varones); es pequeño y además queda reducido a un 0,50 % para las mujeres y a 7,50 % para los varones, si lo consideramos como único parámetro alterado dentro de los analizados en nuestro estudio; es por lo que no podemos achacar de una manera absoluta la existencia de una esterilidad a la presencia de ciertas anomalías cromosómicas encontradas al realizar el cariotipo a las parejas.

13. Hemos de hacer constar que la mayoría de las anomalías encontradas en el cariotipo, en el momento actual se piensa que no son -- patológicas y por ello no tienen repercusión clínica. Se trata de alteraciones morfológicas denominadas "polimorfismos". Así tenemos : Y q⁺, Y q⁻, Gs⁺, y 9 q h⁺.

14. Según lo expuesto anteriormente consideramos que no es necesario realizar de modo sistemático el cariotipo a todas las parejas esteriles; sin embargo, lo estimamos conveniente ya que en aquellos casos

que presenten el cariotipo alterado, se valorará el tipo de anomalía cromosómica encontrada en la pareja, calculando los riesgos de aparición en la futura descendencia, así como la clase de defectos o malformaciones -- que presentaría su prole y se informará a los conyuges sobre las probabilidades de anomalías que pueda presentar su descendencia, dejando la decisión a su entera voluntad. Hay una serie de circunstancias en las que -- el estudio del cariotipo aportaría datos muy significativos; por ello debe realizarse :

a) Cuando se dé una esterilidad sin causa aparente y el -- resto de los parámetros analizados sean normales.

b) Cuando la edad de la mujer haya superado unos límites -- (35 años) ya que existe una verdadera correlación entre la edad materna -- y las alteraciones cromosómicas, tanto en productos abortados, como en fetos que pueden llegar a término.

c) Cuando existan antecedentes de malformaciones congéni--tas o abortos de repetición en la familia.

d) En mujeres con feto muerto o fetos con malformaciones -- congénitas.

e) Y cuando esté presente una historia de abortos recurrentes espontaneos (infertilidad primaria o secundaria), ya que como han afir--mado gran número de investigadores, el fallo reproductivo pueda entonces ser imputado a la presencia de anomalías cromosómicas (translocaciones sobre todo), las cuales por no repercutir en el fenotipo de los portadores, los hacen completamente aptos para la vida social, convirtiéndose así en "portadores de aborto habitual", por cuanto su desequilibrio genético -- tiene tendencia a aumentar con las sucesivas mitosis, originando con ello

- 120 -

gametos altamente anómalos.

121

- VII. BIBLIOGRAFIA -

VII. BIBLIOGRAFIA

1. COHEN (J.) : "Las esterilidades masculinas en la práctica ginecológica". Toray Mason, 1974.
2. Alond E.H. EMERY : "Genética Humana". Interamericana 1978.
3. HAMERTON (J.L.) : "Human Cytogenetic". Vol I. Academic Press, 1971.
4. Denver Conference Lancet 1, 1063, 1960.
5. Patan Am.J. Human Genet. 12, 25, 1960.
6. Chicago Conference : "Standardization in Human Cytogenetics". Birth - Defects : Original Article Series II : 91, 1966. The National Foundation. New York.
7. Paris Conference (1971) : "Standardization in Human Cytogenetics". -- Birth Defects : Original Article Series VIII : 7, 1972. The National Foundation New York.
8. HERTING (A.T.), SHELDON (W.H.) : "Minimal criteria required to proved prima facie case of traumatic abortion and miscarriage : an analysis of 1000 spontaneous abortions". Ann.Surg. 117, 596. 1943.
9. BOUE (A.), BOUE (J.) : "Chromosome abnormalities and abortion" in F. Fuchs ed. the Fhisiology and Genetics of Reproduction. Vol. II, --- Plenum Press, edit. New York, 317-339, 1975.
10. PHILIPPE (E.) : "Histopatologie placentaire". Masson, edt. Paris - -

1974.

11. GROPP (A.) : "Fetal mortality due to aneuploidy and irregular meiotic segregation in the mouse". In : Boue A. et C. Thibault eds. Les Accidents chromosomiques de la reproduction INSERM edit. Paris 255-269 1974.
12. PEARSON (P.L.), GERALDS (J.P.M.), PAWLOWITZKI (I.H.) : "Chromosomal studies on human male gametes". IN : A. Boue et Thibault eds. Les Accidents Chromosomopathies de la Reproduction INSERM edit. Paris - - 219-229, 1974.
13. FREUCH (F.E.), BIERMAN (J.E.), : "Probabilities of fetal mortality Public Health Reports 77, 1962.
14. BOUE (J.), TAILLEMITE (J.L.), HAZAEL-MASSIEUX (P.), LEONARD (G.), - - BOUE (A.) : "Association of pericentric inversion of chromosome q and reproductive failure in ten unrelated families". Humangenetik, 30, 217-224 (1975).
15. LEJEUNE (J.) : "Autosomal disorders Pediatrics". 32, 326. 1963.
16. HULTEN (M.), ELIASSON (R.), TILLINGER (R.) : Hereditas 65, p. 285 - - 1970.
17. PEARSON (P.L.), ELLIS (J.P.) y EVANS (H.J.) : "A gross reduction in - chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility". Cytogenetics 9, 460. 1970.
18. MAC ILREE (M.E.), PRICE (W.H.), COURT-BROWN (W.N.), BRICE (W.H.), TU-

- LLOCK (W.S.), NEWSAM (J.E.) y MAC LEAN (M.) : "Chromosomes studies on testicular cells from 50 subfertile men". Lancet 2, 69-71. 1966.
19. MAC ILREE (M.E.), TULLOCK (W.S.) y NEWSAM (J.E.) : "Studies of human meiotic chromosomes from testicular tissue". Lancet 1, 679-682 (1966).
20. EBERLE (P.) : "Die chromosomenstruktur des menschen in mitosis und - meiosis". p. 261. Gustav Fischer Verlag Ed. Stuttgart 1966.
21. GROUCHY (J.), DE Y LUMBROSO (P.) : "Frequence elevée de spermatocytes primaires avec 2 N tetradés dans une biopsie testiculaire". Ann.Gen. 12, 65-66. 1969.
22. BUGIANI (J.M.) : "Les chromosomes meiotiques de l'homme. I. La meiose normale". Ann.Genet. 13, 2. pp. 101-111, 1970.
23. TEMPLADO (C.), MARINA (S.), EGOZCUE (J.) : "Meiotic studies in fertile & sterile males" I. Congr. Mund. Andrología. Barcelona 1978.
24. Genera Conference : Standardización of procedures for chromosome studies in abortion. Bull Worl Health. Organ 34 : 765-782, 1966.
25. CARR (D.T.) : "Chromosomes after oral contraceptives". Lancet 2, 830, 1967.
26. CARR (D.M.) : "Chromosome studies in selected spontaneous abortions, III Early pregnancy loss". Obstetric Gynecol. 37 : 750, 1971.
27. BOUE (J.G.) y BOUE (A.) : "Les aberrations chromosomiques dans les -- avortements spontanés humaines". La Piesse Médicale 78, 635, 1970.
28. MIKANO (K.) : Am. J. Obstet. Gynec. 106, 243, 1970.

29. STEVENSON (A.C.) y DAVIDSON (B.C.) : "Genetic Counselling". Heineman - 1970.
30. WINCHESTER (A.W.) : "Introducción a la Genética Humana". p. 160, 1977.
31. SIGGERS (D.C.) : "Diagnóstico Prenatal de las enfermedades genéticas". Editorial Médica y Técnica, S.A. Barcelona, 1979.
32. II Curso de Genética Humana. Fundación Jiménez Díaz. Departamento Médico y Servicio Bibliográfico de Liade. Sánchez Cascos y Barreiro Miranda, 1967.
33. NIELS (E.), BANK-MIKKELSEN : Comunicación verbal. Curso Internacional sobre Prevención de la Deficiencia Mental. Fundación General Mediterránea. Madrid, Mayo 1980.
34. Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad III. Fundación General Mediterránea. Madrid 1978.
35. SABATER (J.) : Comunicación verbal. Ciclo de conferencias sobre Prevención de la Subnormalidad. Fundación General Mediterránea. Madrid, Noviembre, 1978.
36. KADSSAR (M.E.), MIKELSAAR (A.V.N.) : "Chromosome investigation in married couples with repeated spontaneous abortions". Humangenetik, 17 : 277-283, 1973.
37. KJESSLER (B.) : International Congress of Endocrinology. Washington D. C. June 18-24. Genic & Chromosomal Factors in Male Fertility, 1972.
38. BOTELLA LLUSIA (B.), CABALLERO GORDO (A.), CLAVERO NUÑEZ (J.A.), y -

VILAR DOMINGUEZ : "Esterilidad e Infertilidad Humanas". Ed. Científico Médica. Barcelona, 1971.

39. American Society for the study of sterility : "Evaluation of the Ba- - rren Maniage, Minimal Precedures". Springfield (Mass) USA 1960.

40. BOTELLA LLUSIA (J.) : Acta Ginecológica 15, 3, 1964.

41. THOMPSON (J.S.) y THOMPSON (M.W.) : "Genética Humana". Salvat Editores, 1975.

42. VILAR (E.), FARIÑAS (M.) : "Resultados de 941 seminogramas con la técnica de Botella-Casares en parejas estériles". Acta Ginecológica 21, - 99, 1970.

43. Conferencia de Ginebra. Cytogenetics 5, 36, 1966.

44. BOUE (J.), LAZAR (P.) y BOUE (A.) : "Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions". Teratology 12, 11-26, 1975.

45. CARR (D.H.) : "Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion". Amer. J. Obst. Gynec. 97, 283-293, 1967.

46. KAJII (T.), OHAMA (K.), MUKAWA (N.), FERRIER (A.) y AVIRACHAN (S.) : "Banding analysis of chromosomal karyotypes in spontaneous abortions". Amer. J. Human Genet. 25, 539-547, 1973.

47. THERKELSEN (A.J.), GRUNNET (N.), HJORT (T.), MYHRE-JENSEN (O.), JONASSEN (J.), LAURITSEN (J.G.), LINDSTEN (J.) y PETERSEN (B.) : "Studies on spontaneous abortions". In A Bone et C. Thibault Eds. Les Acci- --

dents chromosomiques de la reproduction. INSERM edit. Paris 81-93, --
1974.

48. BOUE (A.) y BOUE (J.) : "Chromosome abnormalities and abortion". In F. Fuchs ed. The Physiology and Genetics of reproduction. Vol II. Plenum Press edit. New York, 317-339, 1975.
49. HAMERTON (J.L.) : "Human Cytogenetics. Vol I". p. 382. Academic Press 1971.
50. CARR (D.H.) : "Chromosome abnormalities of spontaneous abortions human". Population Cytogenetics, Pfizer Medical Monographs, 5 Dirigido por P.A. Jacobs, W.H. Price y P. Law. Edinburgh. University Press. --- p. 103, 1970.
51. CARR (D.H.) : "Chromosomes and abortion advances in human genetic". 2. Dirigido por H. Harris y K. Hirschorn. New York. Plenum Press. p. 201, 1971.
52. CARR (D.H.) : "Chromosome studies in selected spontaneous abortions". Polyploidy in man. J.Med.Genet., 8 : 164, 1971.
53. CARR (D.H.) : "Aspectos citogeneticos de los abortos provocados y espontaneos". Clinical Obstetrics and Gynecology". 15, 203, 1972.
54. DHADIAL (R.K.), MACHIN (A.M.) y TAIT (S.M.) : "Chromosomal anomalies in spontaneously aborted human fetuses". Lancet 2 : 20, 1970.
55. ARAKAKI (D.T.) y VAXMAN (S.H.) : "Chromosome abnormalities in early -- spontaneous abortions". J.Med.Genet., 7 : 118, 1970.

56. CARR (D.H.) : "Chromosome studies in selected spontaneous abortions".
1. Conception after oral contraceptives. Canad. Med. Ass. J. 103 : 343,
1970.
57. PERGAMENT (E.), ZADOTANI : Amer. J. Obst. & Gynec. 100, 912 (1968).
58. JACOBSON (C.B.) : Amer. J. Obst. Gynec. 98, 666, 1967.
59. RAMOS (C.) : "Estudio cromosómico de cultivos de abortos". Biología --
Perinatal p. 106. Editores J. Botella y A.M. Municio, 1974.
60. TAKAHARA (H.), OHAMA (K.) y FUJIWARA (A.) : "Estudio citogénético en --
abortos tempranos espontaneos". Dept. Obstet. Gynecol., Univ. Seh. Med.
S.C.I. 26/4. 291-296, 1977.
61. KAJIJI (T.), OHAMA (K.), MIKANO (K.) : "Anatomic and chromosomal anome-
lies in 944 induced abortuses". Human Genet. 43, 247-258, 1978.
62. CARR (D.H.) : "Chromosome studies in abortuses and stillborn infants".
Lancet 2 : 603, 1963.
63. BOUE (J.), BOUE (A.) y LAZAR (P.) : "Les aberrations chromosomiques --
dans les avortements". Ann. Genet. 10 : 179-187 1967.
64. BOUE (J.), DAKETSE (M.J.), DELUCHET (C.), RAVISE (N.), YVERT (F.) y --
BOUE (A.) : "Identification par les bandes Q y G des anomalies chromo-
somiques dans les avortements spontanés". An. Genet. 19 : 233-239, - -
1976.
65. HASSOLD (T.J.), MATSUYAMA (A.), NEWLAUDES (I.M.) : "A Cytogenetic study
of spontaneous abortions in Hawaii". Ann. Hum. Genet. London, 41 : 443

454, 1978.

66. GEISLER (M.), KLEINEBRECHT (J.) : "Cytogenetic & histologic analyses - of spontaneous abortions". Hum. Genet. 45 : 239-251, 1979.
67. KAJII (T.), FERRIER (A.) : "Cytogenetics of aborters and abortuses". - Am. J. Obstet. Gynec. 131 : 33-38, 1978.
68. KOTZE (G.M.) y RETIEF (A.E.) : "Papel de los cromosomas en la etiología del aborto humano". Dept. Citogenet. Tygerberg. Hosp. Stellenbosch. SAF-S AFR. MED. J. 54/14 562-566, 1978.
69. HASSOLD (T.J.), MATSUMYAMA (A.) : "Origen of trisomies in human spontaneous abortions". Human Genet. 46 : 285-294, 1979.
70. GALJAARD (H.) : "European experience with prenatal diagnosis of Congenital disease : A survey of 6121 cases". Cytogenet Cell Genet 16 : 453 467, 1976.
71. NIELSEN y GILLESSEN : Humangenetik 30, 1-12, 1975.
72. ESTEBAN ALTIRRIBA (J.) : Obstetricia Bases Clínicas. Tomo I. Ed. Salvat pag. 479, 1980.
73. COURT-BROWN (W.M.) y SMITH (P.G.) : Brit. Med. Bull. 25, 74 (199).
74. CLAVERO NUÑEZ (J.A.) : "Biología Perinatal". Editores Botella y Municipio. p. 57, 1974.
75. BOTELLA LLUSIA (J.) y CLAVERO-NUÑEZ (J.A.) : "Tratado de Ginecología. Patología Obstétrica. Tomo II. Editorial Científico-Médica, 1978.

76. LUCAS (M.) : "Translocation associated with recurrent abortions". Ann. Hum. Genet. 32, 347, 1969.
77. HAMERTON (J.L.) . Human Cytogenetics. Vol I. p. 272. Academic Press — 1971.
78. BOLLERO (E.), BIROLI (E.), CASTRI (M.) y cols. : "Fusion de cromosomas homólogos como causa de aborto habitual". Clin. Obstet. Gynecol. III. Univ. Torino. ITA QUAD. CLIN. OSTET. GINECOL. 32/5, 279-286, 1977.
79. SIGGERS (D.C.) : "Diagnostico Prenatal de las enfermedades genéticas". Editorial Médica y Técnica, S.A. Barcelona 1979.
80. SINET (P.M.), DUTRILLAUX (B.), PRIEUR (M.), LEJEUNE (J.) : "Rôle de ~~des~~ translocations parentales en cas de fausses couches a repetition". Rev. Franç. Gynecol. 68 : 665-660, 1973.
81. DE LA CHAPELLE (A.), SCHRODER (J.), KOLKONEN (J.) : "Cytogenetics of - recurrent abortion or unsuccessful pregnancy". Int. J. Fertil. 18 : 215 219, 1973.
82. STENCHEVER (M.A.), PARKS (K.J.), DAINES (T.L.), ALLEN (M.J.), STENCHEVER (M.R.) : "Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage". Am. J. Obstet. Gynecol. 127 : 143-150, 1977.
83. BYRD (J.R.) et al. : "Cytogenetic findings in filty-fire couples with recurrent fetal wastage". Fertil. & Steril. 28 : 246-250, 1977.
84. TURLEAU (C.), CHAVIN-COLIN (F.), DE GROUCHY (J.) : "Cytogenetic investigation in 413 couples with spontaneous abortions". Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 9 : 65-74, 1979.

85. STENGEL-RUTKOWSKI (S.), WIRTZ (A.), MURKEN (U.P.), YU (R.), MULIVOR -- (R.A.), GREENE (A.E.), CORIELL (L.L.) : "A 3/17 translocation balanced, 46 chromosomes". Cytogenet. & Cell Genet 24 : 252, 1979.
86. HSU (L.Y.F.), KIRSCHBORN (K.), AROUSON (M.M.), GREENE (A.E.), CORIELL (L.L.) : "A (4/10) translocation balanced 46 chromosomes". Cytogenet. & Cell Genet. 23 : 282, 1979.
87. SUBRT (I.) : "Reciprocal translocation with special reference to reproductive failure". Human Genet. 55, 303-307, 1980.
88. WARD (B.E.), HENRY (G.P.) and ROBINSON (A.) : "Cytogenetic studies in - 100 couples with recurrent spontaneous abortions". Am. J. Hum. Genet. 32/4, 549-554, 1980.
89. KAMELI (M.), CARDIA (S.), MILIA (A.), SEABRIGHT (M.) : "A further case of 22 : 22 Robertsonian translocation associated with recurrent abortions". Human Genetics 41, 359-361, 1978.
90. MAEDA (T.), OHNO (M.) : "A 22/22 translocation carrier with recurrent abortions demonstrated by a giemsa banding technique". Human Genet. 31, 243-245, 1976.
91. PEREZ-CASTILLO (A.), ABRISQUETA (J.A.), MARTIN LUCAS (M.A.), GODAY (C.) DELMAZO (J.), ALLER (V.) : "A new contribution to the study of 22 trisomy". Humangenetik 30, 265-271, 1975.
92. IOAN (D.), DUCE MARINESCU (D.), CIOLTEI (A.), MAXIMILIAN (C.) : "Tres mujeres con 45 X / 46 XX mosaico y múltiples abortos espontáneos". I.C. Parhew Inst. Endocrinol. 71, 279. Bucharest..ROM-REV. ROUM. MED. SER. ENDOCRINOL 16/2, 139-141, 1978.

93. SHABTAI (F.), BICHACHO (S.) and HALBRECHT (I.) : "The fragile site on chromosome 16 (q21 q22). Data on four new families". Human Genet. - -- 55/1, 19-22, 1980.
94. MANCINI (R.E.) y MARTINI (L.) : "Male Fertility & Sterility". General Considerations on male Infertility by Conti C. (Italy). Academic Press Inc. (London), 1974.
95. MEREDITH (R.), CARRUTHERS (G.B.) and SHUTTLEWORTH (K.E.D.) : European Congress on Sterility II. Dubrovnik. Abstract. 192.
96. CHANDLEY (A.C.) : "The Human testis". Advances in Experimental Medicine and Biology 10, 151. Eds. Rosenberg, E. and Paulsen C.A., Plenum -- Press, New York - London 1970.
97. PHILIP (J.), SKAKKEBÆK (N.E.), HAMMEN (R.), JOHNSEN (S.G.) and REBBE (H.) : Acta Obstet. Gynec. Scand. 49, 235, 1970.
98. HULTEN (M.), ELIASSON (R.) and TILLINGER (K.G.) : Hereditas 65, 285 -- 1970.
99. DUTRILLAUX (B.), LE LORIER (G.), SALAT (I.) and ROTMAN (J.) : La Presse Medicale 79, 1213, 1971.
100. COURT-BROWN (W.M.) : Human Population Cytogenetics. Amsterdam, 1967.
101. PALMER (C.G.), MORRIS (J.L.), THOMPSON (B.H.) and NANCE (W.E.) : "Fertility and 13/14 translocation". Lancet i, 728, 1973.
102. HULTEN (M.) and LINDSTEIN (J.) : "From pfizer medical". Monographs 5, Human Population Cytogenetics. Edinburgh. University Press, 1970.

103. KJESSLER (B.) : "Monographs in Humann Genetics". Ed. Kayer, S., Basel - New York, 1966.
104. DE KRETZER (D.M.), SURGER (H.G.), FORTUNE (D.), HUDSON (B.), LONG (A.R.), PANESON (C.A.) y TAFT (H.P.) : J. Clin. Endocr. Metab. 35, 392, 1972.
105. WILSON (J.) : J. Med. Genet. 8, 175, 1971.
106. FRACCARO (M.), MARASCHIO (P.), PASQUALI (F.), TIEPOLO (L.), ZUFFARDI (D.) and GIARDOLA (A.) : "Male infertility and 13/14 translocation". Lancet i, 488, 1973.
107. MICIC (M.D.), NIKOLIS (J.G.) and MICIC (S.R.) : "13/14 translocation in men with reproductive failure mitotic and meiotic studies". Human Genet. 55/1 137-139, 1980.
108. MC ILREE (M.E.), PRICE (W.H.), COURT-BROWN (W.M.), TULLOCH (W.S.), NEWSAM (J.E.), MACLEAR (N.) : Lancet ii 69, 1966.
109. KJESSLER (B.) : Lancet I, 1421, 1964.
110. KJESSLER (B.) : Lancet II, 493, 1965.
111. KJESSLER (B.) : IV International Congress of Endocrinology. Washington D.C. June 18-24. Genic & Chromosomal Factors in Male Fertility, 1972.
112. KJESSLER (B.) : "Le colloque de la société de fertilité et de stérilité". Paris 1-3, July, Genetic Factors in Human Male Subfertility,

1972.

113. KASDAN (R.), NANKIN (R.), TROEN (P.), WALD (N.), PANS and YANAIHARA -
(T.) : New Engl. J. Med. 268, 539, 1973.
114. VAN WIJEK (J.A.M.), TIJDINK (G.A.J.) and STOLTE (L.A.M.) : Lancet I,
218, 1962.
115. MAKINO (S.) : Cytologia 29, I : 13, II : 125, III : 233; 1964.
116. SANCHEZ GASCOS y cols. : Fuhrmann W. Consejo Genético. Genética al día
Ed. Labor, 1972.
117. International Directory 3rd. Ed. Birth Defects Genetic Services the -
National Fundation March of Dimes, White Plains, New York, 1974.
118. SLY (W.S.) : "What is genetic consnelling". Birth Defects Orig Art. --
Ser. 9 (4). 5-18, 1973.
119. FRASER (F.C.) : Am. J. Human. Genet. 26, 636, 1974.
120. LEONARD (C.O.), CHAS (G.A.) y CHILDS (B.) : N. Engl. J. Med. 387, 433,
1972.
121. NEEL (J.V.) : "Some genetic aspects of congenital defects". First In-
ternational Conferences on Congenital Malformations, ed. M. Fishbein,
J.B. Lippincott. C.O. Philadelphia, 63-69, 1960.
122. STEVENSON (A.C.) : Brit. Med. J. 17, 254, 1972.
123. STEVENSON (A.C.) : Brit. Med. Bull. 17 : 257, 1961.